

ОБЗОРЫ

УДК 541.135+544.17+547.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.65>Д. В. Казак¹, Е. А. Дикусар¹, С. Г. Стёпин²

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, АКРИДИНА И ПИРАЗОЛОНА

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Актуальной задачей современной фармацевтической химии является разработка новых методов синтеза, изучение химических свойств, а также поиск биологически активных соединений среди производных никотиновой и изоникотиновой кислот. В обзоре рассмотрены синтетические подходы к получению сложных эфиров карбоновых кислот, в том числе никотиновой и изоникотиновой кислот, приведены примеры биологической активности никотиновой и изоникотиновой кислот и их производных. Обсуждены методы синтеза азометинов, замещенных акридинов и пиразолонов, приведены примеры их биологической активности. Представлена перспективная концепция синтеза новых потенциальных лекарственных средств на основе гетероциклических производных никотиновой и изоникотиновой кислот. Рассмотренные в данном обзоре методы функционализации органических соединений применительно к синтезу гетероциклических производных никотиновой и изоникотиновой кислот позволяют получать новые перспективные соединения, потенциально обладающие антибактериальной, противовирусной, фунгицидной и противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, хлорангидриды, сложные эфиры, азометины, конденсация, замещенные акридины и хинолины, пиразолон, биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной задачей фармацевтической химии является разработка новых методов синтеза, изучение химических свойств, а также поиск биологически активных соединений среди производных никотиновой и изоникотиновой кислот. Никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота **1** обладает многогранной биологической активностью, является переносчиком водорода в окислительно-восстановительных процессах [1]. Известно, что никотиновая кислота **1** (ниацин, витамин РР, витамин В₃) широко применяется в медицине, а лекарственные средства на ее основе оказывают сосудорасширяющее действие, предотвращают накопление холестерина [2–4]. Однако применение никотиновой кислоты **1** ограничивается нежелательными реакциями: гиперемия кожи, зуд, возможны образование пептических язв желудка, дисфункция печени,

нарушение сердечного ритма, гипергликемия и др. [5, 6]. Для снижения выраженности нежелательной реакции никотиновой кислоты синтезируются ее малорастворимые соли, эфиры, амиды, медленно гидролизующиеся до кислоты, но длительно поддерживающие определенный ее уровень в крови [7].

Изоникотиновую (4-пиридинкарбоновую) кислоту **2** ранее использовали в качестве сырья для получения ряда лекарственных средств, например, метазида, салюзида, ипрониазида, ниаламида. В настоящее время в качестве лекарственных средств используют изониазид и его азометиновое производное – фтивазид [3, 8–13].

Объединение в одной молекуле никотинового или изоникотинового и других гетероциклических фрагментов является интересным подходом к синтезу новых потенциальных гибридных лекарственных средств.

Целью данной работы является обзор

новых методов синтеза известных и потенциальных лекарственных средств на основе сложных эфиров карбоновых кислот, в том числе никотиновой и изоникотиновой кислот и их производных, замещенных акридинов и пиразолонов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций в специализированных изданиях и интернет-источниках за период с 1977 по 2020. В работе использованы методы исследования: системно-обзорный анализ и обобщение данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Синтетические подходы к получению сложных эфиров карбоновых кислот, в том числе никотиновой и изоникотиновой кислот

Имеется большое количество широко известных и активно используемых синтетических методов получения сложных эфиров карбоновых кислот. Кроме этого, продолжают развиваться новые методы получения, особенно с использованием методов «зелёной химии» и клик-химии. Реакции синтеза сложных эфиров классифицируют на две категории, исходя из использования карбоновой кислоты в качестве электрофила или нуклеофила.

Использование карбоновой кислоты в качестве электрофила. Этерификация Фишера [14–16] является типичным и традиционным методом синтеза сложных эфиров карбоновых кислот (рисунок 1), однако имеет ряд недостатков: использование избыточного количества спиртов, необходимость отделения образующейся воды от смеси с продуктом, невозможность использования субстратов, имею-

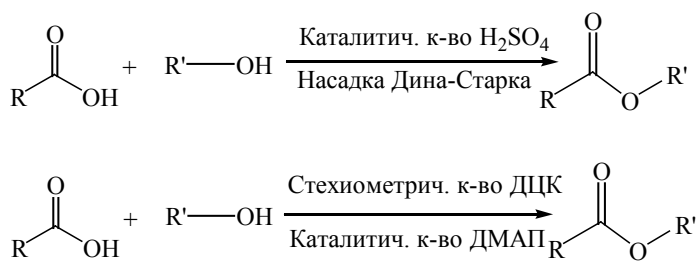
щих функциональные группы, реагирующие с кислотой.

Эти недостатки в той или иной степени нивелируются альтернативными методами синтеза, например, достаточно надёжным методом является реакция Мицунобу [17–20] с использованием различных конденсирующих реагентов (рисунок 2).

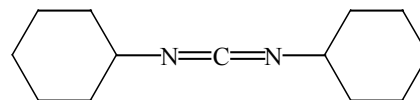
Кобаяси с соавторами разработал и другой подход к этерификации карбоновых кислот спиртами [21–23], где в водной среде в качестве катализатора типа поверхностно-активного вещества используется *n*-додецилбензолсульфокислота (ДБСК). Реакция протекает в мицеллах (ДБСК), и большее предпочтение отдаётся кислотам и спиртам с более длинными алкильными цепями из-за их большей гидрофобности (рисунок 3).

Также имеются сообщения об использовании в качестве катализатора пористой формальдегидной фенолсульфоновой кислоты (ПФФК) [24, 25] и ряда других твёрдых катализаторов, содержащих сульфоновую группу (углеродистого катализатора на основе β -циклодекстрина, нанесенного на полистирол; катализатора на основе сульфоновой кислоты) [26–28]. Не так давно появились сообщения об использовании метода химии потока для этерификации с использованием в качестве катализатора ПФФК [24, 25]. Фукуямой с соавторами была продемонстрирована этерификация Фишера методом химии непрерывного потока в системе, содержащей диоксид кремния с терминальными сульфоновыми группами.

Использование карбоновой кислоты в качестве нуклеофила. При депротонировании карбоновых кислот достаточно легко генерировать и накапливать карбоксилат-ионы, которые могут быть использованы как нуклеофилы. И одним из



ДЦК - N,N'-Дициклогексилкарбодиимид



ДМАП - N,N-Диметил-4-аминопиридин

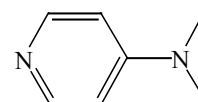
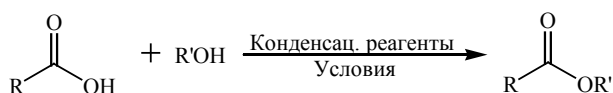
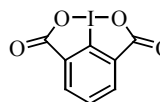
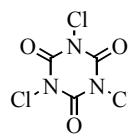
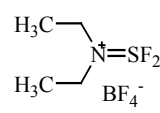
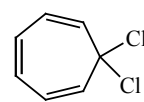


Рисунок 1. – Схема этерификации по Фишеру



Конденсационные реагенты и условия

1. Связанный полимером PH_3P (или PH_3P) (1.2 экв.), и I_2 (1.2 экв.); CH_3CN , микроволны
2. PH_3P (2 экв.), I_2 (2 экв.) и $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.05 экв.); CH_3CN , 60 °C
3. Ph_2PCl (0.5 экв.), I_2 (0.5 экв.) и имидазол (1.5 экв.), CH_3CN , обратный ток
4. PH_3Br_2 (5 экв.) и K_2CO_3 (11 экв.) (Использовалось избыточное кол. спиртов)
5. POCl_3 (1 экв.), ДМАП (0.3 экв.) и Et_3N (2.4 экв.), CH_2Cl_2
6. Ph_3P (1 экв.), VnN_3 (1 экв.), микроволны
7. PhIO (1.5 экв.), PPh_3 (1.5 экв.) и ДМАП (0.1 экв.), CH_2Cl_2 , обратный ток
8. PPh_3 (2 экв.), кат. $\text{Fe}(\text{Pc})$ (5 мол%) и кат. Миелопероксидаза (10 мол%) под воздухом; CH_3CN , обратный ток
9. PPh_3 (2 экв.), флавин (10 мол%), азо-соединение (10 мол%) и гены MS4A под O_2 (1 атм) и $h\nu$; CH_3CN

10.  PPh_3 (1 экв.) и ДМАП (1.2 экв.) CHCl_3 , обратный ток (1.2 экв.)
11.  PPh_3 (1 экв.) (1 экв.) CH_2Cl_2
12.  ((Диметиламино)дифтор-сульфоний тетрафторборат) (1.1 экв.) и Et_3N (1.5 экв.), CH_2Cl_2
13.  (Троп Cl_2) (1.05 экв.) Et_3N (3 экв.); CH_2Cl_2

* Гены MS4A кодируют класс четырех трансмембранных белков.

Рисунок 2. – Реакция Мицунобу

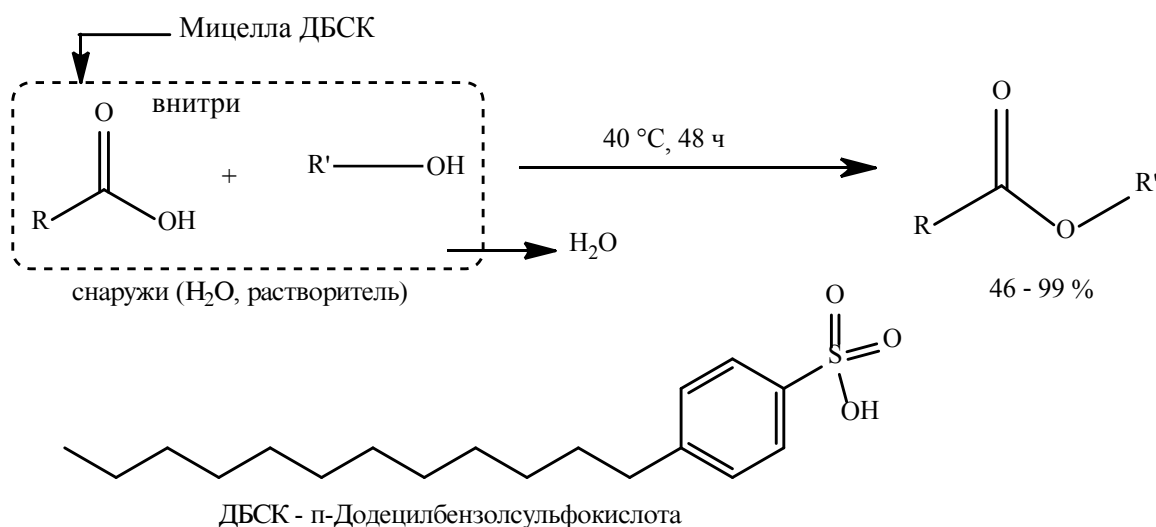


Рисунок 3. – Схема этерификации по Кобаяси с соавторами

наиболее популярных подходов, использующих данный факт, является $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция карбоксилат-ионов с алкилгалогенидами. Сейчас известны ряд оснований и ионных жидкостей, а также их комбинации, которые приводят к образованию реакционно-способных карбоксилат-ионных интермедиаторов, несколько из них представлены на рисунке 4.

В электрохимии реагентом служит электрон, что важно с точки зрения зелё-

ной химии, поскольку в данном случае не происходит образования побочных продуктов. Группой Нонаки была разработана электрохимическая этерификация карбоновых кислот алкилгалогенидами в растворе ДМФА (рисунок 5) [29, 30], а Мацумото с соавторами были исследованы подробные условия этой реакции, объём и ограничения, а также сам механизм реакции электровосстановительной этерификации [31].

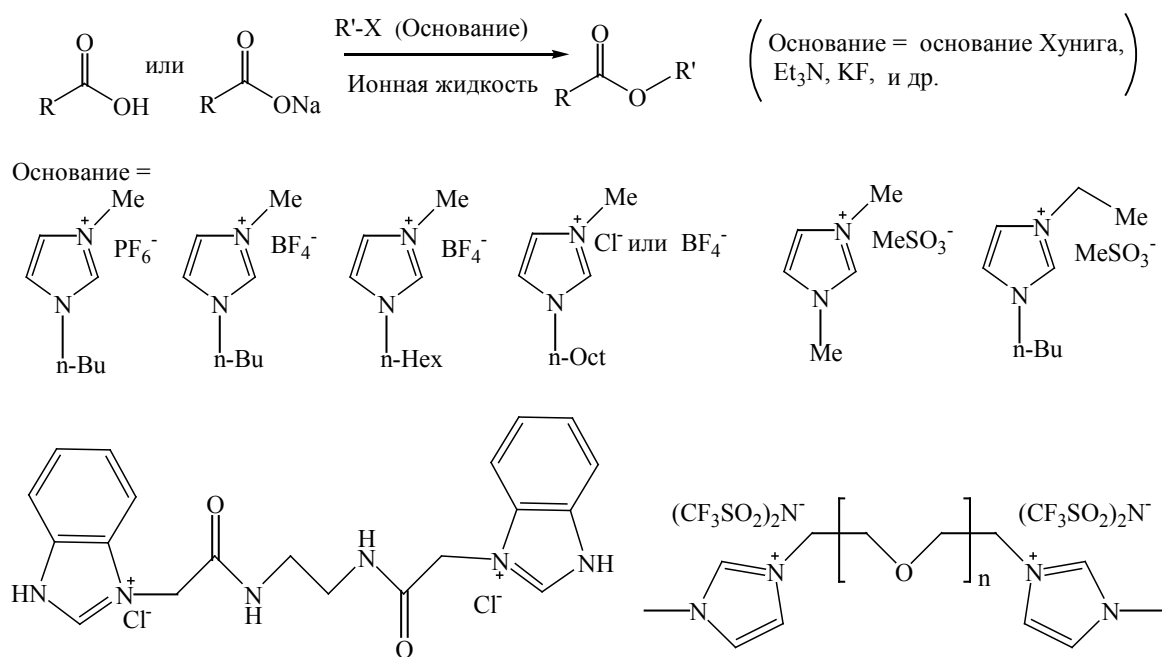


Рисунок 4. – Схема использования карбоновой кислоты в качестве нуклеофила

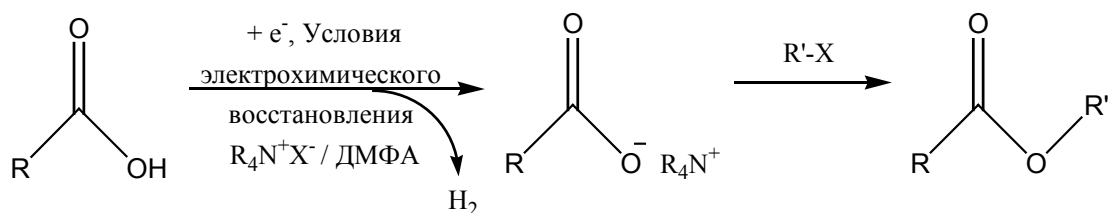


Рисунок 5. – Схема электрохимического способа синтеза сложных эфиров

Было обнаружено, что некоторые субстраты эффективны в качестве электрофилов, а карбоновые кислоты выступают в качестве нуклеофилов. Как пример можно привести сообщения об использовании трифлата 2-бензилокси-1-метилпиридиния, солей диарилиодония, дифенилкарбоната, 2,4,6-трис(бензилокси)-1,3,5-триазина (TriBOT) для протекания реакции по S_N2 механизму и 2,4,6-трис(*tert*-бутоксид)-1,3,5-триазина (TriAT-*t*-Bu) по S_N1 механизму [32].

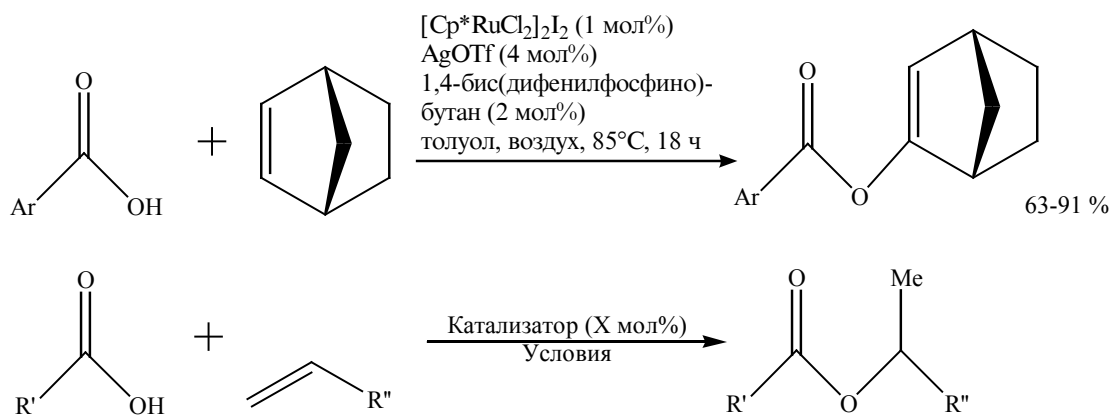
Изучена этерификация карбоновыми кислотами соответствующих субстратов посредством функционализации связи CH [33–38]. Также были хорошо изучены реакции присоединения карбоновых кислот к алкинам в присутствии катализаторов на основе рутения и рения, являющихся регио- и/или стереоселективными добавками. Кроме того, в 2004 и 2005 годах сообщалось о реакциях получения сложных эфиров карбоновых кислот с алкенами (рисунок 6) с использованием каталитических

систем переходных металлов (рутения, золота, меди) [33].

Авторы данного обзора использовали для синтеза гетероциклических производных никотиновой и изоникотиновой кислот гидрохлориды хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот и различные гидроксилсодержащие субстраты [39–42]. На рисунке 7 приведены схемы синтеза с использованием 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида.

2. Примеры биологической активности никотиновой и изоникотиновой кислот и их производных

Пиридиновый гетероцикл широко используется в дизайне и синтезе новых биологически активных структур, большое число которых входит в фармацевтические и агрохимические субстанции [43]. Производные пиридина проявляют различные виды биологической активности: антибактериальную, анальгетическую, анти-



Катализатор (X мол%) и Условия	Алкены (выход, %)
1. Ph_3PAuOTf (5 мол%) в толуоле, 85°C	1. Норборнен (>95%) и 4 алкена
2. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 мол%) в диоксане, 80°C	2. Норборнен (80-98%)
3. $\text{In}(\text{OTf})_3$ (2 мол%) чист., 80°C , 2ч	3. Норборнен (80-92%)
4. $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (2 мол%) в Bu_2O , 80°C , 18ч	4. Норборнен (98-99%), циклогексен (70-88%), 1-октен (78%)
5. $\text{RuCl}_2(\text{xan})\{\text{P}(\text{OPh})_3\}_3$ (5 мол%) в толуоле, 80°C	5. 4-Аллиланизол (>99%) и 4 алкена

Рисунок 6. – Схема синтеза сложных эфиров путём каталитической функционализации СН связи

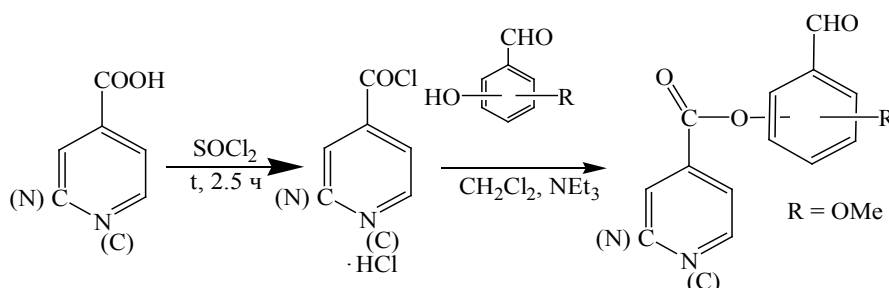


Рисунок 7. – Схема синтеза сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислоты и замещенных бензальдегидов

паркинсоническую, противосудорожную, противоопухолевую, цитотоксическую, противомаларийную, противодиабетическую, пестицидную [44].

Никотиновая кислота (ниацин или витамин B_3) **1** является первым гиполипидемическим средством и используется в медицине уже более шестидесяти лет. Она является важным предшественником для синтеза коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАД^+) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ^+), участвующих во многих процессах переноса электронов, детоксикации, респираторного взрыва и являющихся антиоксидантами (рисунок 8) [45]. Отсутствие окислитель-

но-восстановительных свойств метаболитов никотиновой кислоты близко связано с повреждением и репарацией ДНК, поддержанием геномной стабильности, регуляцией транскрипции и клеточными сигнальными путями.

Ниацин применяют при лечении пеллагры [46] и для оказания терапевтического действия в качестве нейропротекторных средств при клиническом лечении ишемического инсульта [47], а также болезни Альцгеймера, паралича Белла, болезни Хантингтона, мигрени, множественных склерозов и болезни Паркинсона [48].

Однако побочные эффекты никотиновой кислоты ограничивают её применение,

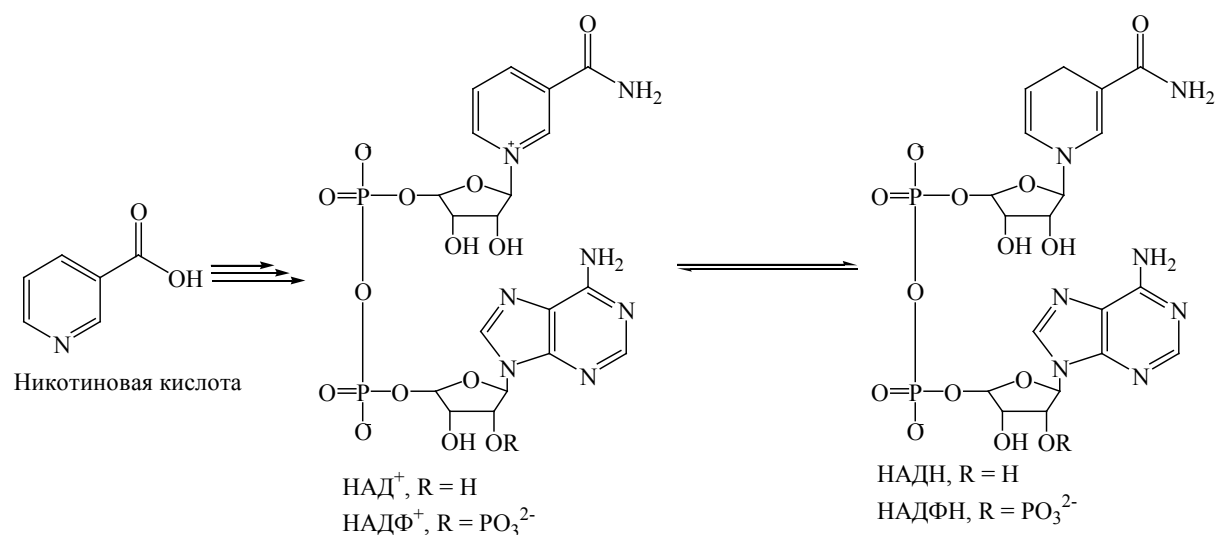


Рисунок 8. – Схема биосинтеза коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ⁺)

и для снижения выраженности побочного действия синтезируются её малорастворимые соли, эфиры, амиды, медленно гидролизующиеся до кислоты, но длительно поддерживающие определенный её уровень в крови [7]. Наиболее эффективными из них оказались пиридилкарбинол (роникол), холексамин [49, 50]. Сложные эфиры никотиновой кислоты используются в медицине как анальгезирующие, противоаллергические, антиатеросклеротические средства, например, эфир бутоксиэтиловый (никобоксил), эфир тетрагидрофуриловый (никотафурил), ксантинола никотинат (компламин), инозитола никотинат (физонит) [3]. Хелаты металлов изониазида с одновалентными и двухвалентными ионами ряда металлов также обладают биологической активностью: на их основе были получены соединения, проявившие антибактериальную, противогрибковую [51], противовоспалительную и анальгетическую активности [52].

Производные изоникотиновой кислоты являются структурными аналогами соединений, проявивших противоопухолевую активность и усиливающих цито-

токсическое действие цисплатина и карбоплатина [53].

В сельском хозяйстве никотиноиды и изоникотиноиды применяются в качестве системных инсектицидов для борьбы с сосущими и листогрызущими насекомыми (тли, цикадки, белокрылки, трипсы, рисовые долгоносики, колорадский жук и др.). Кроме того, средства на основе этих действующих веществ используют для борьбы с почвенными вредителями: крошка свекловичная, щелкуны и др. (препараты тиаметоксам, ацетамиприд, тиаклоприд) [54].

3. Синтез и реакционная способность азометинов

Наиболее простой и удобный метод синтеза азометинов (вторичных альдиминов, N-замещённых иминов, оснований Шиффа) – это реакция конденсации карбонильного соединения и алифатического или ароматического амина (рисунок 9). Азометины ряда альдиминов, как правило, образуются в форме (*E*)-изомеров [55]. Особый интерес представляют азометиновые производные, содержащие фармакофорные фрагменты никотиновой и изоникотиновой кислот.

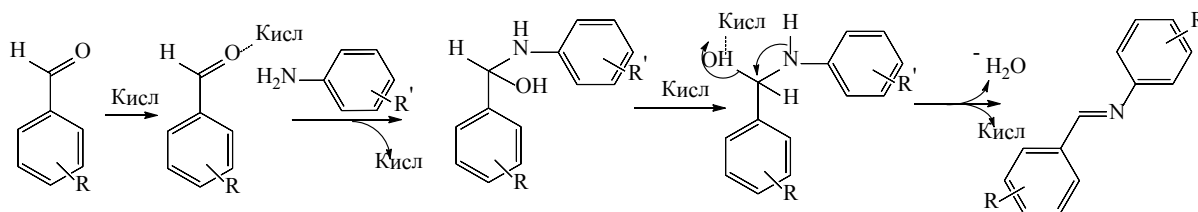


Рисунок 9. – Схема синтеза азометинов

Азометины проявляют свойства слабых оснований. По атому азота азометинов протекают реакции с электрофилами (образование иминиевых солей в безводной среде, ацилирование), по атому углерода протекают реакции с нуклеофилами (в водных растворах кислот азометины подвергаются гидролизу), присоединение аминов с вероятным переаминированием, взаимодействие с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями. Также они вступают в реакции типа альдольной конденсации (например, полимеризация для оснований Шиффа, полученных из алифатических альдегидов и кетонов) и циклоприсоединения, реакции окисления и восстановления.

4. Биологическая активность азометинов и их применение

Биологические свойства оснований Шиффа обусловлены наличием иминной группы, через атом азота которой происходит координация с ионами металлов, то есть азометины являются важным классом лигандов. Данная тема достаточно хорошо изучена. Кроме того, азометины используются как промежуточный продукт в различных синтезах биологически активных соединений или добавок к каучукам [56], но и также в качестве аминозащитной группы в органическом синтезе [57]. На сегодняшний момент известно, что основания Шиффа обладают противомаларийной, антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, противоопухолевой и антиоксидантной активностью. В то же время они обладают более сильным сродством связывания с двойной спиралью ДНК [58].

Основания Шиффа и их металлокомплексы достаточно давно применяются в качестве катализаторов реакций [59], протекающих при очень высоких температурах. В зависимости от используемых карбонильных соединений (кетонов, альдегидов) и аминов варьируется их специфическое промышленное и биологическое применение [60]. Комплексы азометинов имеют важные свойства, такие как способность обратимо связывать кислород, катализировать гидрирование олефинов. Они проявляют фотохромные свойства и являются комплексообразователями по отношению к некоторым токсичным металлам [61]. Атомы N, O, S и другие донорные атомы в составе оснований Шиффа и их производных

в виде смешанных лигандных комплексов могут играть важную биологическую роль в процессе активации фермента ионами металлов [60]. Наиболее важными гетероциклическими соединениями, используемыми для образования смешанных лигандных комплексов, являются хинолины и их производные [60, 62, 63]. Иминные основания являются границей между жесткими и мягкими основаниями Льюиса [64].

С использованием основания Шиффа N-(4-метоксибензилиден)изоникотингидаза в качестве первичного лиганда и 2,2'-бипиридина как вторичного были получены два новых смешанных лигандных комплекса переходных металлов – Cu (II) и Ni (II) (рисунок 10). Протестированная биологическая активность этих металлокомплексов против *Escherichia coli* и *Bacillus cereus* оказалась более высокой по сравнению с исходными лигандами [65].

Ряд исследований отмечают, что путем объединения двух и более биологически активных фармакофоров можно получить новые молекулярные матрицы, проявляющие интересные биологические свойства. Например, имеются отчёты по аналогам пиридингидаза и оснований Шиффа в качестве противотуберкулёзных, противомикробных, противовоспалительных, противоопухолевых средств (рисунок 11) [58].

В связи с этим предпринимались попытки синтезировать соединения, содержащие различные активные фармакофоры. Сильную антимикробную активность проявили 6-(замещенные фенил)-N'-[(E)-(замещенные фенил)метилен]-2-метилпиридин-3-карбогидразиды, полученные четырехстадийным синтезом. На первой стадии синтеза использовали N, N-диметилацетамид (ДМА) в диметилформамиде (ДМФА) (рисунок 12). Установлено, что электронодонорные группы увеличивали ингибирование и показывали значительные результаты в минимальной концентрации [54, 58].

5. Синтез и биологическая активность производных акридина

Природные и синтетические производные акридина представляют значительный интерес для исследований их в качестве противовоспалительных, противоопухолевых [66], антибактериальных, противопаразитарных и фунгицидных агентов [67–69]. Они также применимы при лечении болезни Альцгеймера [70]. Такой ши-

рокий спектр использования в медицине акридины получили благодаря способности связываться с цепочкой ДНК. Кроме того, они являются известными пигментами и красителями и, благодаря большому конъюгированному кольцу, могут высту-

пать в качестве маркеров флуоресценции и визуализации, используются в лазерных технологиях, в области органических полупроводниковых материалов в качестве альтернативы металлическим полупроводникам [71].

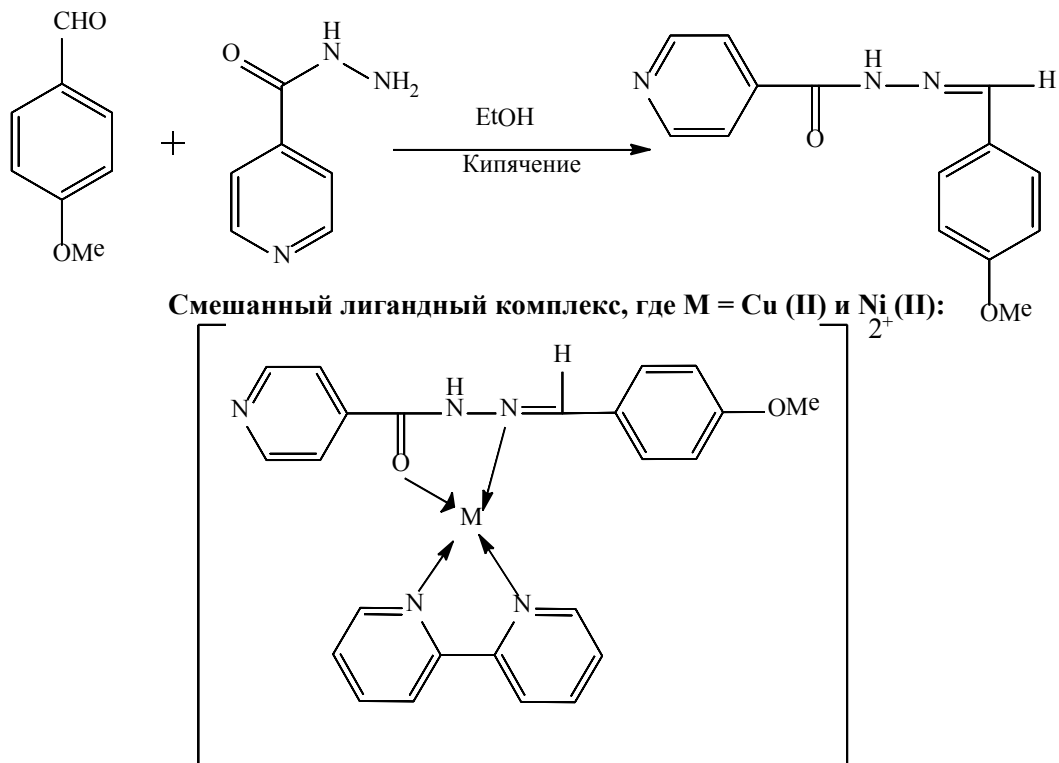


Рисунок 10. – Схема синтеза металлокомплексов N-(4-метоксибензилиден)изоникотиногидразона

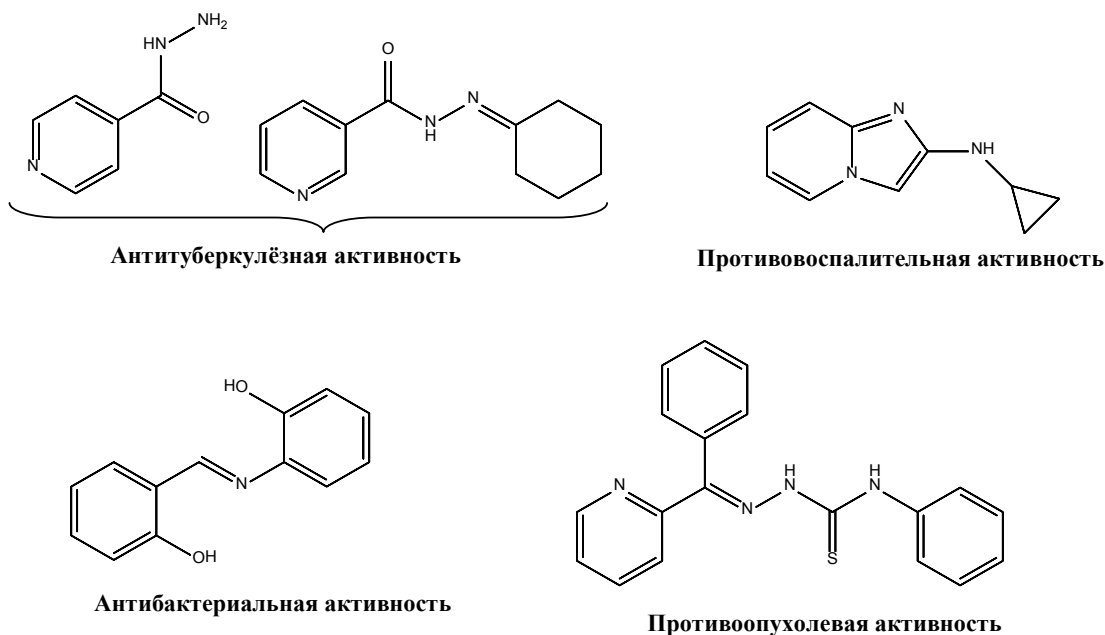


Рисунок 11. – Активность азотистых соединений, содержащих азометиновую группу

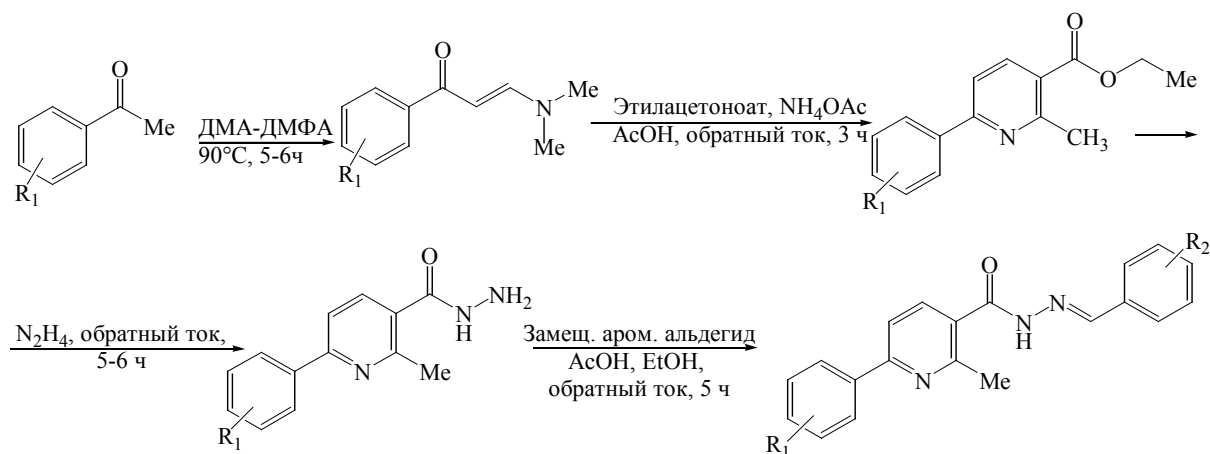


Рисунок 12. – Схема синтеза 6-(замещенных фенил)-N'-[(E)-(замещенных фенил)метилен]-2-метилпиридин-3-карбогидразидов

Акридины известны с XIX века, и, например, акрифлавин и профлавин использовались еще во время Первой мировой войны в качестве местных антибактериальных средств. Позднее, уже во время Второй мировой войны, хинакрин использовали как противомаларийное средство [72] (рисунок 13). Первую стадию алкилирования производных анилина проводили в присутствии карбоната калия и металлической меди. В качестве водоотнимающего средства на второй стадии использовали полифосфорную кислоту (ПФК). Заключительную стадию проводили под действием трет-бутилата калия в растворе

диметилсульфоксида (ДМСО). Мохаммади-Ханапоштани с соавторами был представлен синтез новых 1,2,4-оксадиазолов на основе акридона в качестве потенциальных противосудорожных агентов [73].

В свою очередь, Ли с соавторами доказали, что производные акридинов могут быть эффективными лекарственными средствами для лечения раковых заболеваний [74, 75]. Описан синтез производных акридинов в трифторуксусной кислоте (ТФК) в условиях микроволнового облучения (MW) в качестве потенциальных противотуберкулезных агентов (рисунок 14) [76].

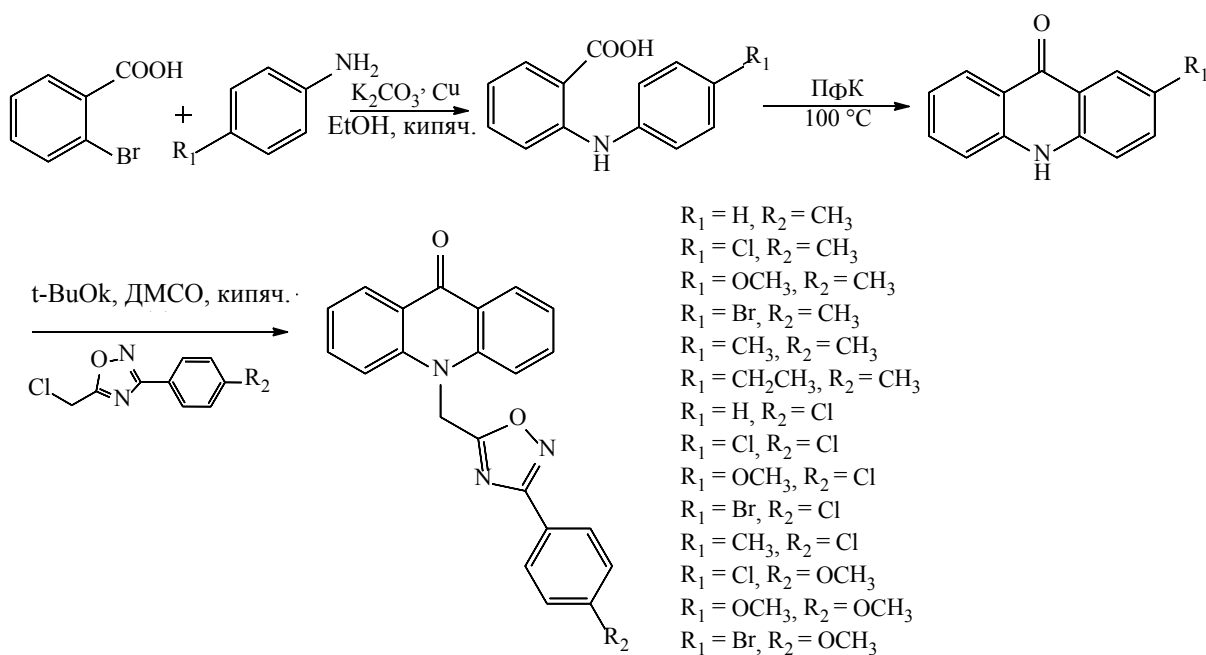


Рисунок 13. – Схема синтеза хинакридинов

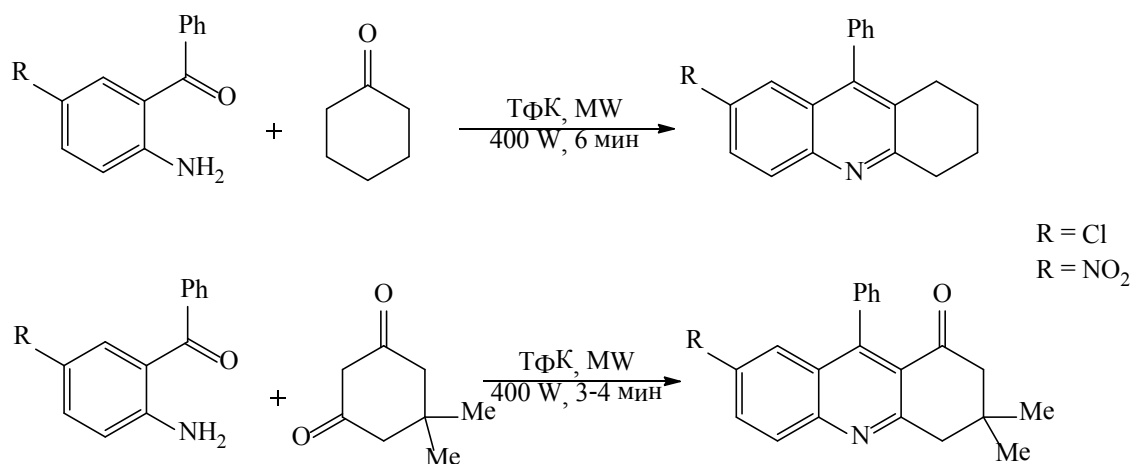


Рисунок 14. – Схема синтеза акридинов в качестве потенциальных противотуберкулёзных агентов

Производные акридина взаимодействуют с ДНК путём интеркаляции, что делает их потенциальными соединениями для разработки новых противоопухолевых препаратов. Эффект цитотоксичности большинства клинически полезных ДНК-интеркалирующих агентов включает ингибирование фермента ДНК-топоизомеразы I или II [77]. Кроме того, соединения акридина способны вызывать повреждение ДНК, нарушать её репарацию и репликацию и вызывать гибель клеток [78, 79]. Амсакрин (*m*-AMSA) и *N*-[(2-диметиламино)этил]акридин-4-карбоксамид (DACA) являются наиболее распространёнными ингибиторами акридин-ДНК-топоизомеразы. Например, *m*-AMSA и его аналог были клинически использованы для лечения лейкемии из-за их ДНК-интеркалирующей активности и ингибирования фермента ДНК-топоизомеразы I или II [80, 81].

В 2016 г. Добрич с соавторами синтезировали производные акридина, содержащие аминокислоты (L-глицин, L- и D-фенилаланин, L-гистидин и L-аспарагин) с потенциальным многоцелевым действием – интеркаляция ДНК и ингибирование киназы не связанной с клеточным рецептором тирозинкиназы (Src), митогенаактивируемой киназы (MEK) и рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2) [66]. Поскольку гидрофобность влияет на вход лекарственного средства в активный сайт, а стерические эффекты заместителя влияют на связывание с активным сайтом, было предположено, что аффинность связывания является доминирующим фактором, влияющим на цитотоксичность получаемых соединений.

До сих пор существуют проблемы, ограничивающие использование ряда акридинов, – это их нежелательные реакции, лекарственная устойчивость и плохая биодоступность (растворимость) [77]. Новым подходом к решению поставленных задач является синтез гибридных молекул с повышенной активностью [82]. К примеру, Р. Чен с соавторами синтезировали и исследовали биологическую активность акридинтиосемикарбазидов, и было выяснено, что соединение **d** проявило наилучшую цитотоксичность, **c** – антимикробную активность и все полученные соединения, за исключением **b**, проявили сильную ингибирующую активность в отношении ДНК-топоизомеразы I (рисунок 15) [68].

Пикард и соавторы разработали платино-акридиновые противоопухолевые гибридные агенты, где замена акридинового фрагмента на 7-аминобенз [с] акридин вызывала меньшую токсичность *in vivo* у мышей [83].

Достаточно известными бифункциональными ДНК-интеркаляторами с противораковыми свойствами являются бис- и тетраакридины, в которых акридиновые части связаны через различные линкеры. В таких соединениях структура и длина связующей цепи и/или наличие, характер и положение заместителей в акридиновом скелете определяют их химические и биологические свойства [84].

В работах [85, 86] представлен синтез замещенных бисакридинов с помощью каскадной трехкомпонентной конденсации 1,5-динафтиламина, димедона и ароматических альдегидов. Эти бисакридины,

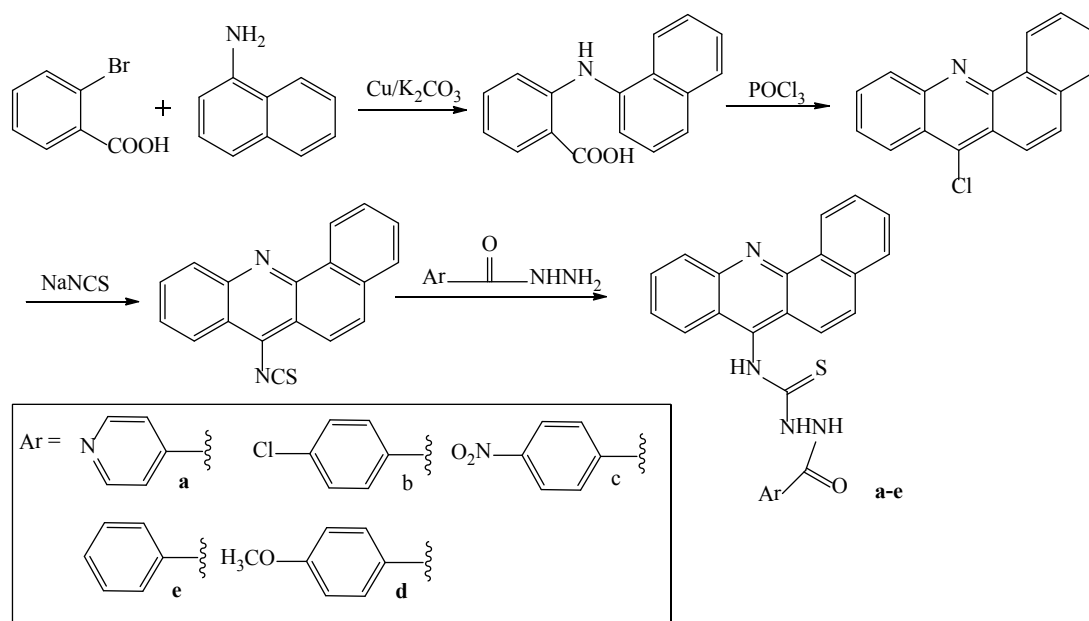


Рисунок 15. – Схема синтеза акридинсемикарбазидов

а также и полупродукты для их синтеза 1,5-бисазометиннафталины [87] могут служить исходными соединениями для разработки на их основе эффективных фунгицидов.

6. Синтез и биологическая активность пиразолонов

Пиразолоновая составляющая представляет собой пятичленное лактамное кольцо, содержащее два атома азота и оксогруппу в одной молекуле. К ним относят ампирон, метамизон, эдаравон (МС-186) и хорошо известный антипирин – все эти соединения известны благодаря своей анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей активности [88, 89]. Ряд синтезированных производных пиразолона используют для лечения нейродегенеративных заболеваний [90–93]. На данный момент стоит задача разработки более безопасных анальгетических и противовоспалительных соединений, исключающих ряд побочных эффектов. Одним из подходов является синтез гибридных молекул, где комбинация разных фармакофоров, каждый из которых обладает разным способом действия в одной и той же структуре, может привести к соединениям, обладающим большей эффективностью в биологической активности.

Из сообщения о синтезе 6-(4-замещенные пиперазин или пиперидин-1-ил)-3(2H)-пиридазинон-2-ацетамидов и пропи-

онамидных производных следует (рисунок 16), что соединения, отмеченные как **3a**, **3c** и **3d**, были в равной степени или более сильнодействующими анальгетиками и противовоспалительными агентами, чем аспирин и индометацин, в сравнении с которыми проводились испытания на активность. Также было обнаружено, что большинство соединений не являются ультракороткими в условиях испытаний [89].

Парвез с соавторами предприняли попытку объединить два фармакофора, антипирин и азометиновую группировку, с целью получения более сильнодействующих антибактериальных соединений (рисунок 16). Синтез осуществлён методом «зелёной химии» при отсутствии растворителей или минимального количества этанола при комнатной температуре (рисунок 17). Ими был синтезирован ряд производных 4-аминоантипирина с арилкарбонилами и проанализирована их активность по четырём критериям: активность лиганда G-белкового рецептора (GPCR), модуляция ионного канала, активность ингибирования киназы и активность лиганда ядерного рецептора). Все синтезированные соединения обладали хорошими антибактериальными свойствами [94]. Аналогичные синтезы азометиновых производных 4-аминоантипирина по классической методике, кипячением с обратным холодильником в растворах метанола или этанола и методами клик-химии приведены в работах [41, 42, 95–97].

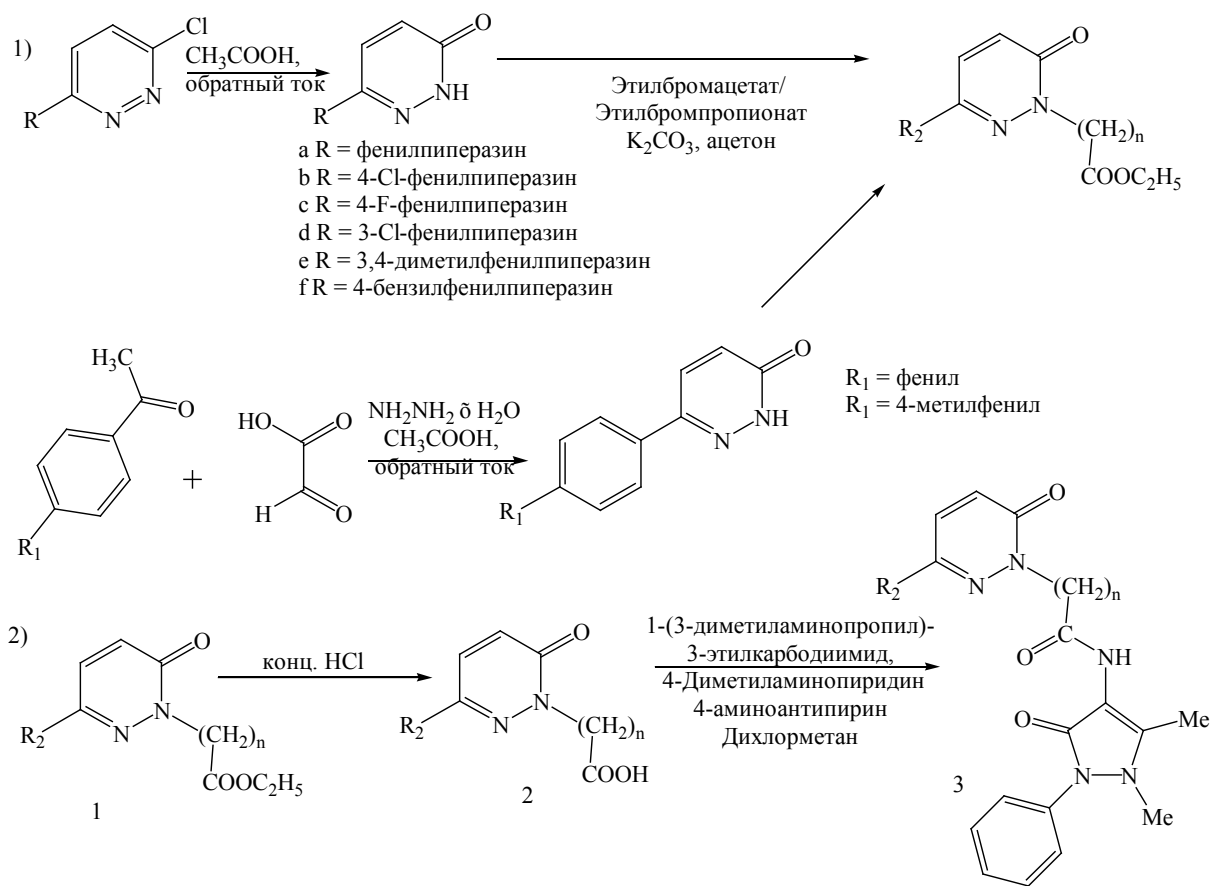


Рисунок 16. – Схема синтеза 6-(4-замещенные пиперазин или пиперидин-1-ил)-3(2H)-пиридазинон-2-ацетамидов

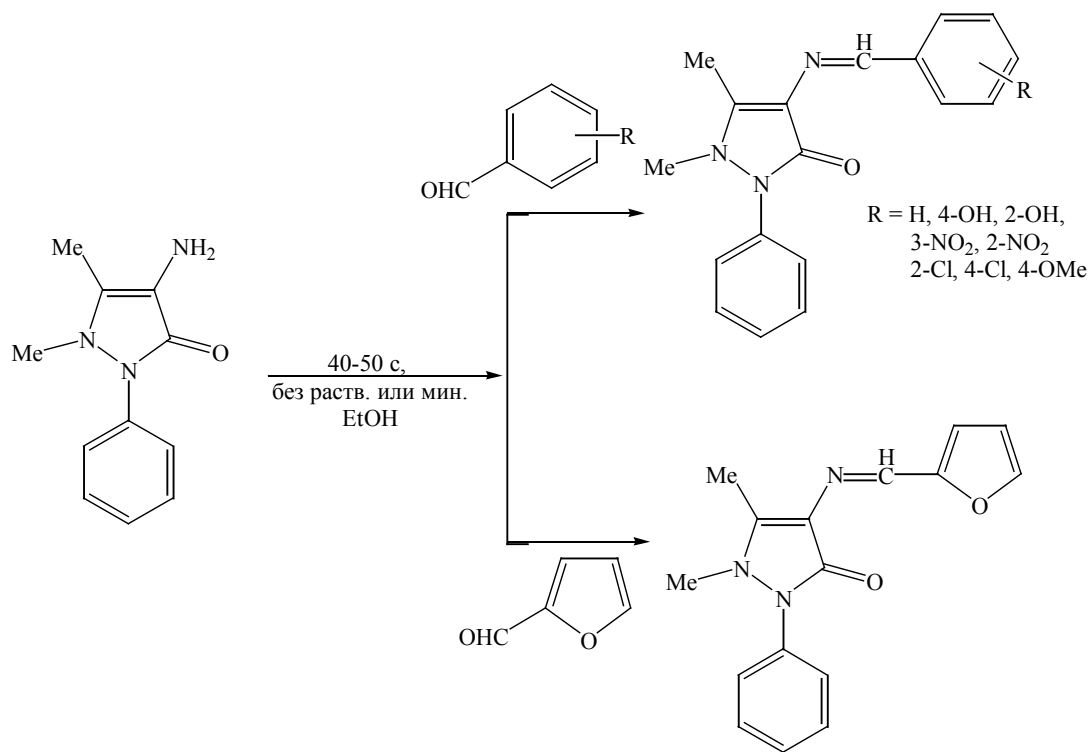


Рисунок 17. – Схема синтеза азометинов на основе 4-аминоантипирина

Результаты ряда исследований показывают, что производные подобного типа из-за возможности модификации заместителей О-, N-, S-фармакофорными группами могут служить перспективными моделями для изучения взаимодействия антибиотиков с вирусной мишенью [92–94, 98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены современные методы синтеза производных никотинкарбоновых кислот, акридина и пиразолона. Приведен обзор данных по их биологической активности.

В качестве синтетических методов получения биологически активных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот может быть выбрана реакция ацилирования с использованием гидрохлоридов хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот и различных гидроксилсодержащих субстратов, в том числе гидроксилсодержащих бензальдегидов.

Для синтеза производных акридина удобными методами являются использование микроволнового излучения и каскадной трехкомпонентной конденсации 1,5-динафтиламина, димедона и ароматических альдегидов.

Перспективными синтезами азометиновых производных пиразолона являются методы «зелёной химии» и клик-химии.

Соединения, приведённые в обзоре, являются потенциальными лекарственными средствами с антибактериальной, противовирусной, фунгицидной, противоопухолевой и другими видами биологической активности.

SUMMARY

D. V. Kazak, E. A. Dikumar, S. G. Stepin
NEW APPROACHES TO SYNTHESIS
OF HETEROCYCLIC DERIVATIVES
OF PYRIDINE CARBOXYLIC ACIDS,
ACRIDINE AND PYRAZOLONE

The urgent task of modern pharmaceutical chemistry is the development of new methods of synthesis, the study of chemical properties, as well as the search for biologically active compounds among derivatives of nicotinic and isonicotinic acids. The review examines synthetic approaches to the production of carboxylic acid esters including nicotinic and isonicotinic acids, gives ex-

amples of the biological activity of nicotinic and isonicotinic acids and their derivatives. The methods for the synthesis of azomethines, substituted acridines and pyrazolones are discussed, examples of their biological activity are given. A promising concept for the synthesis of new potential drugs based on heterocyclic derivatives of nicotinic and isonicotinic acids is presented. The methods of functionalization of organic compounds considered in this review with regard to the synthesis of heterocyclic derivatives of nicotinic and isonicotinic acids make it possible to obtain new promising compounds potentially having antibacterial, antiviral, fungicidal and antitumor activity.

Keywords: nicotinic acid, isonicotinic acid, acid chlorides, esters, azomethines, condensation, substituted acridines and quinolines, pyrazolones, biological activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boatman, P. D. Nicotinic Acid Receptor Agonists / P. D. Boatman, J. G. Richman, G. Semple // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 24. – P. 7653–7662.
2. Трухачёва, Е. П. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии / Е. П. Трухачёва, М. В. Ежов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 365–370.
3. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications / N. Sinthpoom [et al.] // *Eur. Food Res. Tech.* – 2014. – Vol. 240, N 1. – P. 1–17.
4. Nicotinic Acid / B. G. Brown [et al.] // *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease* / edited by C. M. Ballantyne. – [S. L.]: Elsevier Inc., 2009. – Chap. 25 – P. 298–314.
5. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action / A. Gille [et al.] // *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* – 2008. – Vol. 48, N 1. – P. 79–106.
6. Rader, J. I. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niancin / J. I. Rader, R. J. Calvert, J. N. Hathcock // *Am. J. Med.* – 1992. – N 1. – P. 77–81.
7. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – Москва: Химия. – 2001. – 192 с.
8. Синтез и цереброваскулярная противоишемическая активность новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она / Е. В. Курза [и др.] // *Хим. фармацевт. журн.* – 2018. – Т. 52, № 2. – С. 3–7.
9. Синтез и анксиолитическая активность сложных эфиров и амидов 4-амино-2,6-

- диметилникотиновых кислот / Т. А. Воронина [и др.] // Хим. фармацевт. журн. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 8–10.
10. Лукевиц, Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств (К 150-летию химии пиридина) / Э. Лукевиц // Химия гетероциклических соединений. – 1995, № 6. – С. 723–734.
11. Ковганко, Н. В. Синтез 2-хлорникотинамов, никотината и пиразиноата 7-замещенных 19-нортестостеронов / Н. В. Ковганко, И. В. Долгопалец, Ю. Г. Чернов // Весці нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 80–86.
12. Копелевич, В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты (обзор) / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Хим. фармацевт. журн. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 6–16.
13. Herbo-mineral based Schiff base ligand and its metal complexes: Synthesis, characterization, catalytic potential and biological applications / A. Kareem [et al.] // J. Photochem. Photobiol. B: Biology. – 2016. – Vol. 160. – P. 163–171.
14. Otera, J. Esterification: Methods, Reactions and Applications / J. Otera, J. Nishikido. – 2nd ed. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009. – 620 p.
15. Siengalewicz, P. Synthesis of Esters and Lactones / P. Siengalewicz, J. Mulzer, U. Rinner // Comprehensive Organic Synthesis. 2nd ed. – 2014. – Vol. 6. – P. 355–410.
16. Carboxylic Acid Derivatives Synthesis // Name Reactions for Functional Group Transformations / edited by J. J. Li, E. J. Corey. – NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2007. – Chap. 6.
17. Mitsunobu, O. Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts / O. Mitsunobu, M. Yamada // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1967. – Vol. 40, N 10. – P. 2380–2382.
18. Advances and mechanistic insight on the catalytic Mitsunobu reaction using recyclable azo reagents / D. Hirose [et al.] // Chem. Sci. – 2016. – Vol. 7. – P. 5148–5159.
19. Hirose, D. Recyclable Mitsunobu reagents: Catalytic Mitsunobu reactions with an iron catalyst and atmospheric oxygen / D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2013. – Vol. 52, N 17. – P. 4613–4617.
20. But, T.Y.S. Organocatalytic Mitsunobu reactions / T. Y. S. But, P. H. Toy // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128, N 30. – P. 9636–9637.
21. Manabe, K. Dehydratation reactions in water. Surfactant-type Bronsted acid-catalyzed direct esterification of carboxylic acids with alcohols in an emulsion system / K. Manabe, X. Sun, S. Kabayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123, N 41. – P. 10101–10102.
22. Dehydration reactions in water. Bronsted acid-surfactant-combined catalyst for ester, ether, thioether and dithioacetal formation in water / K. Manabe [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124, N 40. – P. 11971–11978.
23. The esterification in cyclohexane/DBSA/water microemulsion system / L. Jing [et al.] // Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Asp. – 2008. – Vol. 326, N 1/2. – P. 37–41.
24. In-water and neat batch and continuous-flow direct esterification and transesterification by a porous polymeric acid catalyst / H. Baek [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25925.
25. Direct dehydrative esterification of alcohols and carboxylic acids with a macroporous polymeric acid catalyst / M. Minakawa [et al.] // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15, N 22. – P. 5798–5801.
26. Karimi, B. SBA-15-functionalized sulfonic acid confined acidic ionic liquid: A powerful ad water-tolerant catalyst for solvent-free esterifications / B. Karimi, M. Vafaezadeh // Chem. Commun. (Cambridge, England). – 2012. – Vol. 48, N 27. – P. 3327–3329.
27. p-Sulfonic acid calyx[n]arenes as homogeneous and recyclable organocatalysts for esterification reactions / S. A. Fernandes [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, N 13. – P. 1630–1633.
28. Thonbas, R. S. Biomass derived β -cyclodextrin-SO₃H as a solid acid catalyst for esterification of carboxylic acids with alcohols / R. S. Thonbas, A. R. Jadhav, V. H. Jadhav // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 12981–12986.
29. Cathodic esterification of carboxylic acids / T. Awata [et al.] // Chem. Lett. – 1985. – Vol. 14, N 3. – P. 371–374.
30. Esterification, etherification and aldol condensation using cathodically-generated organic olate anions / T. Fichigami [et al.] // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1986. – Vol. 59, № 9. – P. 2873–2879.
31. Esterification of carboxylic acids with alkyl halides using electroreduction / Y. Miyamoto [et al.] // Electrochemistry. – 2015. – Vol. 83. – P. 161–164.
32. Matsumoto, K. Recent Advances in the Synthesis of Carboxylic Acid Esters / K. Matsumoto, Y. Rina, O. Yohei // Carboxylic Acid – Key Role in Life Sciences / edited by Georgiana Ileana Badea and Gabriel Lucian Radu. – London: Intech Open, 2018. – Chap. 2. – P. 7 – 34.
33. Oe, Y. Ruthenium catalyzed addition reaction of carboxylic acid across olefins without β -hydride elimination / Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito // Chem. Commun. – 2004, 21 jul. – N 14. – P. 1620–1621.
34. Yang, C. Gold(I)-catalyzed intermolecular addition of phenols and carboxylic acids to olefins / C. Yang, C. He // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, N 19. – P. 6966–6967.
35. Taylor, G. J. Copper(II)-catalyzed addition of O-H bonds to norbornene / G. J. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii // Chem. Commun.

(Camb.). – 2005, 28 oct. – N 40. – P. 5103–5105.

36. Chen, W. In (OTf)₃-catalyzed intermolecular addition of carboxylic acids and phenols to norbornene under solvent-free conditions / W. Chen, J. Lu // *Catal. Commun.* – 2007. – Vol. 8, N 8. – P. 1298–1300.

37. Iron-catalyzed green synthesis of carboxylic esters by the intermolecular addition of carboxylic acids to alkenes / J. Choi [et al.] // *Chemical Commun.* – 2008, N 6. – P. 777–779.

38. Synthesis of RuCl₂(xantphos)L (L = PPh₃, P(OPh)₃, DMSO) complexes and their catalytic activity for the addition of carboxylic acids onto olefins / S. Higashi [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2015, aug. – Vol. 791. – P. 46–50.

39. Функциональные производные 4-формил-2-метоксифенилизоникотината / В. И. Поткин [и др.] // *Журн. орган. хим.* – 2019. – Т. 55, № 10. – С. 1527–1539.

40. Производные изованилинового эфира изоникотиновой кислоты / Е. А. Дикусар [и др.] // *Вестник фармации.* – 2020. – № 3. – С. 55–64.

41. Акишина, Е. А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот / Е. А. Акишина, Д. В. Казак, Е. А. Дикусар // *Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 301–310.

42. Гетероциклические производные 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она / Е. А. Акишина [и др.] // *Журн. общ. химии.* – 2020. – Т. 90, № 8. – С. 1223–1230.

43. Functional Derivatives of Ethyl 4-(Chloromethyl)-2,6-dimethylpyridine-3-carboxylate / E. A. Dikusar [et al.] // *Rus. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 54. – P. 87–94.

44. Soukhyarani, G. N. Synthesis of novel Schiff bases containing arylpyridines as promising antibacterial agents / G.N. Soukhyarani, P. Boja // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, N 8. – P. e02318.

45. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications / N. Sinthupoom [et al.] // *Eur. Food Res. Technol.* – 2015. – Vol. 240. – P. 1–17.

46. Zhou, P. P. Nicotinic Acid and its Derivatives: Synthetic Routes, Crystal Forms and Polymorphs / P. P. Zhou, X. B. Sun, W. Y. Qiu // *Curr. Drug Discov. Technol.* – 2014. – Vol. 11, N 2. – P. 97–108.

47. Chen, J. Niancin, an old drug, has new effects on central nervous system disease / J. Chen, M. Chopp // *Open Drug Discov. J.* – 2010. – Vol. 2. – P. 181–186.

48. Prousny, J.E. Treating dementia with vitamin B₃ and NADH / J. E. Prousny // *J. Orthomol. Med.* – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 163–174.

49. Харкевич, Д. А. Фармакология: учеб. для студентов мед. вузов / Д. А. Харкевич. – 10-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. –

908 с.

50. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб. пособие / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 832 с.

51. Концепция направленной фармакокинетики противотуберкулезных препаратов / С. С. Гаврильев [и др.] // *Успехи совр. естествознания.* – 2009. – № 11. – С. 79–81.

52. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Nicotinic Acid Derivatives / N. Ramalakshmi [et al.] // *Malays. J. Sci.* – 2009. – Vol. 28, N 2. – P. 197–203.

53. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors / V. A. Kulchitsky [et al.] // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 22–32.

54. Filz, O. A. Fragment-based lead design / O. A. Filz, V. V. Poroikov // *Russ. Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 81, N 2. – P. 158–174.

55. Saleem, L. M. N. Trans-cis isomerization of Schiff's bases (*N*-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents / L. M. N. Saleem // *Org. Magn. Reson.* – 1982. – Vol. 19, N 4. – P. 176–180.

56. Macho, V. One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water / V. Macho, M. Kralic, J. Hudec // *J. Mol. Catal. A. Chem.* – 2004. – Vol. 209, N 1. – P. 69–73.

57. Bey, P. Synthesis of alpha-alkyl and alpha-functionalized methyl-alpha-amino acids / P. Bey, J. P. Vevert // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – Vol. 18, N 17. – P. 1455–1458.

58. Nayak, S. G. Synthesis of novel Schiff bases containing arylpyrimidines as promising antibacterial agents / S. G. Nayak, B. Poojary // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, N 8. – P. e02318.

59. Heterocyclic Schiff base Cu (II) metal complexes and their X-Ray diffraction study / V. Devdatta [et al.] // *Eur. J. Pharm. Med. Res.* – 2017. – Vol. 4, N 9. – P. 680–683.

60. Yadav, P. Synthesis and Biological Activities of Schiff bases and Their Derivatives: A Review of Recent Work / P. Yadav, A. Sarkar, A. Kumar // *J. Bas. Ap. Eng. Res.* – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. 62–65.

61. Sinthuja, S. A. Synthesis, Characterization and Evaluation of Biological Properties of Transition Metal Chelates with Schiff base Ligands Derived from Glutaraldehyde with L-Leucine / S. A. Sinthuja, Y. C. Shaji, G. L. Rose // *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.* – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 587–592.

62. Studies on the mixed ligand complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with phthalimide and heterocyclic amines / Md. Kudrat-E-Zahan [et al.] // *Intern. J. Mat. Sci. Ap.* – 2015. – Vol. 4, N 2. – P. 120–123.

63. Spectroscopy, electrochemistry and structure of 3D-transition metal complexes of thiosemicarbazones with quinoline core: evaluation of antimicrobial property / N. V. Kulkarni [et al.] // *Spectrosc. Lett.* – 2010. – Vol. 43, N 3. – P. 235–246.
64. Muslim, R. F. Synthesis, Characterization and Evaluation of Biological Activity of Novel Heterocyclic Derivatives from Azomethine Compounds / R. F. Muslim, S. E. Saleh // *Oriental J. of Chem.* – 2019. – Vol. 35, N 4. – P. 1360–1367.
65. Synthesis, Characterization and Biological Activity Studies of Mixed Ligand Complexes with Schiff base and 2,2'-Bipyridine / Md. S. Hossain [et al.] // *Int. J. Appl. Sci.-Res. Rev.* – 2019. – Vol. 6, N 1/2. – P. 1–7.
66. Design, synthesis and evaluation of acridine derivatives as multitarget Scr and MEK kinase inhibitors for anti-tumor treatment / Z. Cui [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24, N 2. – P. 261–269.
67. Recent Progress of Acridine Derivatives with Antitumor Activity / X. Lang [et al.] // *Prog. Chem.* – 2012. – Vol. 24, N 8. – P. 1497–1505.
68. Design, Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Activities of Acridine Thiosemicarbazides Derivatives / R. Chen [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, N 11. – P. 2065.
69. Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewinski, K. Dzierzbicka // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, N 26. – P. 15776–15804.
70. Demeunynck, M. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy / M. Demeunynck, F. Charmantray, A. Martelli // *Curr. Pharm. Des.* – 2001. – Vol. 7, N 17. – P. 1703–1724.
71. Niknam, K. 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hydrogen Sulfate [bmim]HSO₄: An Efficient Reusable Acidic Ionic Liquid for the Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthenes / K. Niknam, M. Dama // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 56, N 3. – P. 659–665.
72. Nasim, A. Genetic effects of acridine compounds / A. Nasim, T. Brychcy // *Mutat. Res.* – 1979. – Vol. 65, N 4. – P. 261–288.
73. Design, synthesis, pharmacological evaluation and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents / M. Mohammadi-Khanaposhtani [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016, apr. – Vol. 112. – P. 91–98.
74. Acriflavine inhibits HIF-1 dimerization, tumor growth, and vascularization / K. Lee [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, N 42. – P. 17910–17915.
75. Synthesis and *in vitro* biological evaluation of aminoacridines and artemisinin-acridine hybrids / J. P. Joubert [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014 Jun. – Vol. 56. – P. 16–27.
76. Muscia, G.C. Design, synthesis and evaluation of acridine and fused-quinoline derivatives as potential anti-tuberculosis agents / G. C. Muscia, G. Y. Buldain, S. E. Asis // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014 Feb. – Vol. 73. – P. 243–249.
77. Synthesis and biological evaluation of modified acridines: the effect of *N*- and *O*-substituent in the nitrogenated ring on antitumor activity / I. Sanchez [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, N 3. – P. 340–352.
78. Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome / S. Vispe [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73, N 12. – P. 1863–1872.
79. Acridine and acridone derivatives, anti-cancer properties and synthetic methods: where are we now? / P. Belmont [et al.] // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7, N 2. – P. 139–169.
80. Novel acridine-based compounds that exhibit an anti-pancreatic cancer activity are catalytic inhibitors of human topoisomerase II / L. M. Opegard [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 602, N 2/3. – P. 223–229.
81. Electrochemical oxidation and interaction of 9-chloroacridine with DNA at glassy carbon electrode / J. Pantic [et al.] // *Physical Chemistry 2016: proceedings of 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry.* – Belgrade, Serbia. – 2016. – Vol. 1. – P. 383–386.
82. A chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum* / S. J. Burgess [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, N 18. – P. 5623–5625.
83. Redesigning the DNA-targeted chromophore in platinum-acridine anticancer agents: a structure – activity relationship study / A. J. Pickard [et al.] // *Chemistry.* – 2014. – Vol. 20, N 49. – P. 16174–16187.
84. Nowak, K. Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review / K. Nowak // *J. Mol. Struct.* – 2017. – Vol. 1146. – P. 562–570.
85. 8,16-Дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-*c*]акридин-1,9-диона. Сообщ. 1 / Е. А. Дикусар [и др.] // *Вестник фармации.* – 2019. – № 1. – С. 25–35.
86. 8,16-Дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-*c*]акридин-1,9-диона. Сообщ. 2 / Е. А. Дикусар [и др.] // *Вестник фармации.* – 2020. – N 1. – С. 67–74.
87. (*E,E*)-8,16-дизаметины на основе 1,5-диаминонафталина. Сообщ. 3 / Е. А. Дикусар [и др.] // *Вестник фармации.* – 2020. – № 2. – С. 47–57.
88. Синтез противогрибковых и противовирусных соединений в ряду производных антипирина / В. И. Крутиков [и др.] // *Изв.*

СПбГТИ (ТУ). – 2014. – № 26. – С. 53–57.

89. Synthesis of antipirine/pyridazinone hydrids and investigation of their in vivo analgesic and anti-inflammatory activities / S. Baytas [et al.] // Turk. J. Chem. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 734–748.

90. Coordination chemistry and bioactivity of Ni²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺ and Zn²⁺ complexes containing bidentate Schiff bases derived from S benzyldithio-carbazate and the X-ray crystal structure of bis[S-benzyl-b-N-(5-methyl-2 furyl-methylene) dithiocarbazato]cadmium(II) / M. T. H. Tarafder [et al.] // Polyhedron. – Vol. 21, N 25/26. – P. 2547–2554.

91. Meshram, J. Towards a novel approach to bis-b-lactam synthesis using Vilsmeier reagent as an efficient entity via Staudinger cycloaddition reaction / J. Meshram, A. Parvez, V. Tiwari // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – Vol. 47, N 6. – P. 1454–1458.

92. Meshram, J. Zeolite as an efficient and recyclable activation surface for the synthesis of Bis-thiazolidinones: theoretical screening owing to experimental biology / J. Meshram, A. Parvez, V. Tiwari // Green Ghem. Lett. Rev. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 195–200.

93. Ali P. Exploring microwave synthesis for co-ordination: synthesis, spectral characterization and comparative study of transition metal complexes with binuclear core derived from 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one / P. Ali, P. Ramakanth, J. Meshram // J. Coord. Chem. – 2010. – Vol. 63, N 2. – P. 323–329.

94. Predictions and correlations of structure activity relationship of some aminoantipyrine derivatives on the basis of theoretical and experimental ground / A. Parvez [et al.] // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21. – P. 157–164.

95. Гетероциклические производные 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона-5 / Е. А. Акишина [и др.] // Current chemical problems (CCP-2020): book of abstr. of the III International (XIII Ukrainian) scientific conf. for students and young scientists, 25–27 march, 2020 year, Vinnytsia. – Vinnytsia: Vasyl' Stus Donetsk National University, 2020. – P. 68.

96. Степин, С. Г. Синтез азометиновых производных 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона-5 / С. Г. Степин, Е. А. Дикусар, Д. С. Ворона // Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы Междунар. конф., посвящ. 60-летию фармацевт. фак. учреждения образования «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т», 31 окт., 2019 г., Витебск. – Витебск: ВГМУ, 2019. – С. 27–29. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

97. Синтез и физико-химические характеристики (E)-4-[(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)амино]-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3H-пиразолона-3 / С. Г. Стёпин [и др.] // Достиже-

ния фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 75-ой науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2020 г., Витебск. – Витебск: ВГМУ, 2020. – С. 316–318. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

98. Novel naproxen derivatives: lewis acid/transition-metal free synthesis via C-C bond forming reaction / S. Pal [et al.] // Lett. Org. Chem. – 2007. – Vol. 4, N 4. – P. 292–296.

REFERENCES

1. Boatman PD, Richman JG, Semple G. Nicotinic Acid Receptor Agonists. J Med Chem. 2008; 51(24): 7653-62. doi: 10.1021/jm800896z
2. Trukhacheva EP, Ezhov MV. The importance of nicotinic acid in modern cardiology. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2011; 7(3):365-70. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-3-365-370
3. Sinthuroom N, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchiawat S, Prachayasittikul V. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. Eur Food Res Technol. 2014;240(1):1-17. doi: 10.1007/s00217-014-2354-1
4. Brown BG, Canner PL, McGovern ME, Guyton JR, Carlson LA. Nicotinic Acid. In: Ballantyne CM, editor. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. S L: Elsevier Inc.; 2009. p. 298-314. doi: 10.1016/B978-141605469-6.50029-9
5. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. Ann Rev Pharm Toxicol. 2008;48(1):79-106. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746
6. Rader JJ, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niancin. Am J Med. 1992;1:77-81. doi: 10.1016/0002-9343(92)90018-7
7. Soldatenkov AT, Koliadina NM, Shendrik IV. Fundamentals of Organic Chemistry of Medicinal Substances. Moskva: Khimiia; 2001. 192 p.
8. Kurza EV, Avdiunina NI, Gan'shina TS, Maslennikov DV, Turilova AI, Piatin BM et al. Synthesis and cerebrovascular anti-ischemic activity of new derivatives of 5-hydroxyadamantan-2-one. Khim farmatsevt zhurn. 2018; 52(2):3-7. (In Russ.). doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-2-3-7
9. Voronina TA, Molodavkin GM, Glozman OM, Zhmurenko L.A., Lezina VP. Synthesis and anxiolytic activity of esters and amides of 4-amino-2,6-dimethylnicotinic acids. Khim farmatsevt zhurn. 2001;35(11):8-10. (In Russ.)
10. Lukevits E. Pyridine derivatives in the arsenal of medicines (To the 150th anniversary of pyridine chemistry). Khimiia geterotsiklicheskih soedinenii. 1995;(6):723-34. (In Russ.)

11. Kovganko NV, Dolgopalets IV, Chernov IuG. Synthesis of 2-chloronicotinate, nicotinate and pyrazinoate of 7-substituted 19-nortestosterones. *Vestsi Nats. akad. Navuk Belarusi. Ser. khim. navuk.* 2018;54(1):80-6. (In Russ.). doi: 10.29235/1561-8331-2018-54-1-80-86
12. Kopelevich VM, Gunar VI. Some approaches to targeted drug discovery based on nicotinic acid (review). *Khim farmatsevt zhurn.* 1999; 33(4): 6–16. (In Russ.)
13. Kareem A, Laxmi L, Arshad M, Nami ShAA, Nishat N. Herbo-mineral based Schiff base ligand and its metal complexes: Synthesis, characterization, catalytic potential and biological applications. *J Photochem Photobiol B.* 2016;160:163-71. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.030
14. Otera J, Nishikido J. Esterification: Methods, Reactions and Applications. 2nd ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009. 620 p. doi: 10.1002/9783527627622
15. Siengalewicz P, Mulzer J, Rinner U. Synthesis of Esters and Lactones. In: *Comprehensive Organic Synthesis.* 2nd ed. 2014;6:355-410. doi: 10.1016/B978-0-08-097742-3.00612-1
16. Carboxylic Acid Derivatives Synthesis. In: Li JJ, Corey EJ, editors. *Name Reactions for Functional Group Transformations.* NJ (USA): John Wiley & Sons Inc; 2007. chap. 6. doi: 10.1002/9780470176511.ch6
17. Mitsunobu O, Yamada M. Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts. *Bull Chem Soc Jpn.* 1967;40(10):2380-2. doi: 10.1246/bcsj.40.2380
18. Hirose D, Gazvoda M, Kosmrlj J, Taniguchi T. Advances and mechanistic insight on the catalytic Mitsunobu reaction using recyclable azo reagents. *Chem Sci.* 2016;7:5148-59. doi: 10.1039/c6sc00308g
19. Hirose D, Taniguchi T, Ishibashi H. Recyclable Mitsunobu reagents: Catalytic Mitsunobu reactions with an iron catalyst and atmospheric oxygen. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013;52(17):4613-7. doi : 10.1002/anie.201300153
20. But TYS, Toy PH. Organocatalytic Mitsunobu reactions. *J Am Chem Soc.* 2006;128(30):9636-7. doi: 10.1021/ja063141v
21. Manabe K, Sun XM, Kabayashi S. Dehydration reactions in water. Surfactant-type Bronsted acid-catalyzed direct esterification of carboxylic acids with alcohols in an emulsion system. *J Am Chem Soc.* 2001;123(41):10101-2. doi: 10.1021/ja016338q
22. Manabe K, Limura S, Sun XM, Kabayashi S. Dehydration reactions in water. Bronsted acid-surfactant-combined catalyst for ester, ether, thioether and dithioacetal formation in water. *J Am Chem Soc.* 2002;124(40):11971-8. doi: 10.1021/ja026241j
23. Jing L, Li XJ, Han Y, Chu Y. The esterification in cyclohexane/DBSA/water microemulsion system. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 2008;326(1:2):37-41. doi: 10.1016/j.colsurfa.2008.05.008
24. Baek H, Minakawa M, Yamada YMA, Han JW, Uozumi Y. In-water and neat batch and continuous-flow direct esterification and transesterification by a porous polymeric acid catalyst. *Sci Rep.* 2016;6:25925. doi: 10.1038/srep25925
25. Minakawa M, Baek H, Yamada YMA, Han JW, Uozumi Y. Direct dehydrative esterification of alcohols and carboxylic acids with a macroporous polymeric acid catalyst. *Org Lett.* 2013;15(22):5798-801. doi: 10.1021/ol4028495
26. Karimi B, Vafaezadeh M. SBA-15-functionalized sulfonic acid confined acidic ionic liquid: A powerful ad water-tolerant catalyst for solvent-free esterifications. *Chem Commun (Camb).* 2012;48(27):3327-9. doi: 10.1039/c2cc17702a
27. Fernandes SA, Natalino R, Gazolla PAR, Silva MJ, Jham GN. p-Sulfonic acid calyx[n] arenes as homogeneous and recyclable organocatalysts for esterification reactions. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(13):1630-3. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.01.078
28. Thonbal RS, Jadhav AR, Jadhav VH. Biomass derived β -cyclodextrin-SO₃H as a solid acid catalyst for esterification of carboxylic acids with alcohols. *RSC Adv.* 2015;5:12981-6. doi: 10.1039/C4RA16699J
29. Awata T, Baizer MM, Nonaka T, Fuchigami T. Cathodic esterification of carboxylic acids. *Chem. Lett.* 1985;14(3):371-4. doi: 10.1246/cl.1985.371
30. Fichigami T, Awata T, Nonaka T, Baizer MM. Esterification, etherification and aldol condensation using cathodically-generated organic olate anions. *Bull Chem Soc Jpn.* 1986;59(9):2873-9. doi: 10.1246/bcsj.59.2873
31. Miyamoto Y, Yamada Y, Shimazaki H, Shimada K, Nokami T, Nishiwaki K et al. Esterification of carboxylic acids with alkyl halides using electroreduction. *Electrochemistry (Tokyo).* 2015;83:161-4. doi: 10.5796/electrochemistry.83.161
32. Matsumoto K, Rina Y, Yohei O. Recent Advances in the Synthesis of Carboxylic Acid Esters. In: Badea GI, Radu GL, editors. *Carboxylic Acid – Key Role in Life Sciences.* London: IntechOpen; 2018. p. 7-34. doi: 10.5772/intechopen.74543
33. Oe Y, Ohta T, Ito Y. Ruthenium catalyzed addition reaction of carboxylic acid across olefins without β -hydride elimination. *Chem Commun (Camb).* 2004 Jul 21;(14):1620-1. doi: 10.1039/b404229h
34. Yang C, He C. Gold(I)-catalyzed intermolecular addition of phenols and carboxylic acids to olefins. *J Am Chem Soc.* 2005;127(19):6966-7. doi: 10.1021/ja050392f
35. Taylor GJ, Whittall N, Hii KK. Copper(II)-catalyzed addition of O-H bonds to norbornene.

- Chem Commun (Camb). 2005 Oct 28;(40):5103-5. doi: 10.1039/b509933a
36. Chen W, Lu J. In(OTf)₃-catalyzed intermolecular addition of carboxylic acids and phenols to norbornene under solvent-free conditions. *Catal Commun*. 2007;8(8):1298-300. doi: 10.1016/j.catcom.2006.11.031
37. Choi J, Kohno K, Masuda D, Yasuda H, Sakakura T. Iron-catalyzed green synthesis of carboxylic esters by the intermolecular addition of carboxylic acids to alkenes. *Chemical Commun*. 2008;(6):777-9
38. Higashi S, Takenaka H, Ito Y, Oe Y, Ohta T. Synthesis of RuCl₂(xantphos)L (L = PPh₃, P(OPh)₃, DMSO) complexes and their catalytic activity for the addition of carboxylic acids onto olefins. *J Organomet Chem*. 2015 Aug;791:46-50. doi: 10.1016/j.jorganchem.2015.04.016
39. Potkin VI, Bumagin NA, Dikusar EA, Petkevich SK, Kurman PV. Functional derivatives of 4-formyl-2-methoxyphenylisonicotinate. *Zhurn organ khimii*. 2019;55(10):1527-39. (In Russ.). doi: 10.1134/S0514749219100069
40. Dikusar EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potnik VI, Stepin SG. Isovanillic ester derivatives of isonicotinic acid. *Vestnik farmatsii*. 2020;(3):55-64. (In Russ.)
41. Akishina EA, Kazak DV, Dikusar EA. Synthesis of functionally substituted esters of nicotinic and isonicotinic acids. *Vestsi Nats akad navuk Belarusi. Ser khim navuk*. 2020;56(3):301-10. (In Russ.). doi: 10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310
42. Akishina EA, Kazak DV, Dikusar EA, Zaleskaia EG, Zhukovskaia NA, Stepin SG. *Zhurn obshch Khimii*. 2020;90(8):1223-30. (In Russ.). doi: 10.31857/S0044460X20080107
43. Dikusar EA, Petkevich SK, Kletskov AV, Zvereva TD, Zhukovskaya NA, Gadzhily RA. Functional Derivatives of Ethyl 4-(Chloromethyl)-2,6-dimethylpyridine-3-carboxylate. *Rus J Org Chem*. 2018;54:87-94. doi: 10.1134/S1070428018010074
44. Soukhyarani GN, Boja P. Synthesis of novel Schiff bases containing arylpyridines as promising antibacterial agents. *Heliyon*. 2019;5(8):e02318. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02318
45. Sinthupoom N, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. *Eur Food Res Technol*. 2015;240:1-17. doi: 10.1007/s00217-014-2354-1
46. Zhou PP, Sun XB, Qiu WY. Nicotinic Acid and its Derivatives: Synthetic Routes, Crystal Forms and Polymorphs. *Curr Drug Discov Technol*. 2014;11(2):97-108. doi: 10.2174/1570163811666140225152610
47. Chen J, Chopp M. Niancin, an old drug, has new effects on central nervous system disease. *Open Drug Discov J*. 2010;2:181-6. doi: 10.2174/18773818010020101
48. Prousky JE. Treating dementia with vitamin B₃ and NADH. *J Orthomol Med*. 2011;26(4):163-74
49. Kharkevich DA. *Farmakologiya: ucheb dlia studentov med vuzov*. 10-e izd. Moskva: GEOTAR-Media; 2010. 908 p. (In Russ.)
50. Kukes VG, Starodubtsev A K, redaktory. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy: study. allowance*. 3-e izd dop i pererab. Moskva: GEOTAR-Media; 2013. 832 p. (In Russ.)
51. Gavril'ev SS, Vinokurova MK, Pavlova ES, Iakovleva LP, Illarionova TS. The concept of targeted pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs. *Uspekhi sovr. Estestvoznaniia*. 2009;(11):79-81. (In Russ.)
52. Ramalakshmi N, Aruloly L, Lango K, Puratchikody A. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Nicotinic Acid Derivatives. *Malays J Sci*. 2009;28(2):197-203. doi: 10.22452/mjs.vol28no2.8
53. Kulchitsky VA, Potkin VI, Zubenko YuS, Chernov AN, Talabaev MV, Demidchik YuE et al. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors. *Med Chem*. 2012;8(1):22-32. doi: 10.2174/157340612799278298
54. Filz OA, Poroikov VV. Fragment-based lead design. *Russ Chem Rev*. 2012;81(2):158-74. doi: 10.1070/RC2012v081n02ABEH004222
55. Saleem LMN. Trans-cis isomerization of Schiff's bases (*N*-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents. *Org Magn Reson*. 1982;19(4):176-80. doi: 10.1002/mrc.1270190403
56. Macho V, Kralic M, Hudec J. One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water. *J Mol Catal A Chem*. 2004;209(1):69-73. doi: 10.1016/j.molcata.2003.08.018
57. Bey P, Vevert JP. Synthesis of alpha-alkyl and alpha-functionalized methyl-alpha-amino acids. *Tetrahedron Lett*. 1977;18(17):1455-8. doi: 10.1016/S0040-4039(01)93073-4
58. Nayak SG, Poojary B. Synthesis of novel Schiff bases containing arylpyrimidines as promising antibacterial agents. *Heliyon*. 2019;5(8):e02318. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02318
59. Devdatta V, Kulkarni PA, Deshpande VG, Habib SI. Heterocyclic Schiff base Cu(II) metal complexes and their X-Ray diffraction study. *Eur J Pharm Med Res*. 2017;4(9):680-3
60. Yadav P, Sarkar A, Kumar A. Synthesis and Biological Activities of Schiff bases and Their Derivatives: A Review of Recent Work. *J Bas Ap Eng Res*. 2019;6(1):62-5
61. Sinthuja SA, Shaji YC, Rose GL. Synthesis, Characterization and Evaluation of Biologi-

- cal Properties of Transition Metal Chelates with Schiff base Ligands Derived from Glutaraldehyde with L-Leucine. *Int J Sci Res Sci Technol.* 2018;4(2):587-92. doi: 10.32628/IJSRST1841138
62. Kudrat-E-Zahan Md, Haque MM, Ahmmed L, Ali MS, Islam MS. Studies on the mixed ligand complexes of Co (II), Ni (II) and Cu (II) with phthalimide and heterocyclic amines. *Intern J Mat Sci Ap.* 2015;4(2):120-3. doi: 10.11648/j.ijmsa.20150402.18
63. Kulkarni NV, Hegde GS, Budagumpi S, Sathisha MP, Revankar VK. Spectroscopy, electrochemistry and structure of 3D-transition metal complexes of thiosemicarbazones with quinoline core: evaluation of antimicrobial property. *Spectrosc Lett.* 2010;43(3):235-46. doi: 10.1080/00387010903329383
64. Muslim RF, Saleh SE. Synthesis, Characterization and Evaluation of Biological Activity of Novel Heterocyclic Derivatives from Azomethine Compounds. *Oriental J Chem.* 2019;35(4):1360-7. doi: 10.13005/ojc/350416
65. Hossain MdS, Camellia FK, Uddin N, Banu LA, Kudrat-E-Zahan Md, Haque MdM. Synthesis, Characterization and Biological Activity Studies of Mixed Ligand Complexes with Schiff base and 2,2'-Bipyridine. *Int J Apppl Sci – Res Rev.* 2019;6(1:2):1-7. doi: 10.21767/2394-9988.100086
66. Cui Z, Li X, Li L, Zhang B, Gao C, Chen Yu et al. Design, synthesis and evaluation of acridine derivatives as multitarget Scr and MEK kinase inhibitors for anti-tumor treatment. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(2):261-9. doi: 10.1016/j.bms.2015.12.011
67. Lang X, Luan X, Gao Ch, Jiang Y. Recent Progress of Acridine Derivatives with Antitumor Activity. *Prog Chem.* 2012;24(8):1497-1505
68. Chen R, Huo L, Jaiswal Y, Huang J, Zhong Z, Zhong J et al. Design, Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Activities of Acridine Thiosemicarbazides Derivatives. *Molecules.* 2019;24(11):2065. doi: 10.3390/molecules24112065
69. Gensicka-Kowalewska M, Cholewinski G, Dzierzbicka K. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues. *RSC Adv.* 2017;7(26):15776-804. doi: 10.1039/C7RA01026E
70. Demeunynck M, Charmantray F, Martelli A. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Curr Pharm Des.* 2001;7(17):1703-24. doi: 10.2174/1381612013397131
71. Niknam K, Damya M. 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hydrogen Sulfate [bmim]HSO₄: An Efficient Reusable Acidic Ionic Liquid for the Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthenes. *J Chin Chem Soc.* 2009;56(3):659-65. doi: 10.1002/jccs.200900098
72. Nasim A, Brychey T. Genetic effects of acridine compounds. *Mutat Res.* 1979;65(4):261-88. doi: 10.1016/0165-1110(79)90005-8
73. Mohammadi-Khanaposhtani M, Shabani M, Faizi M, Aghaei I, Jahani R, Sharafi Z et al. Design, synthesis, pharmacological evaluation and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents. *Eur J Med Chem.* 2016 Apr;112:91-8. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.01.054
74. Lee K, Zhang H, Qian DZ, Rey S, Liu JO, Semenza GL. Acriflavine inhibits HIF-1 dimerization, tumor growth, and vascularization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(42):17910-15. doi: 10.1073/pnas.0909353106
75. Joubert JP, Smit FJ, Plessis L, Smith PJ, N'Da DD. Synthesis and in vitro biological evaluation of aminoacridines and artemisinin-acridine hybrids. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Jun;56:16-27. doi: 10.1016/j.ejps.2014.01.014
76. Muscia GC, Buldain GY, Asis SE. Design, synthesis and evaluation of acridine and fused-quinoline derivatives as potential anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem.* 2014 Feb;73:243-9. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.013
77. Sanchez I, Reches R, Caignard DH, Renard P, Pujol MD. Synthesis and biological evaluation of modified acridines: the effect of *N*- and *O*-substituent in the nitrogenated ring on antitumor activity. *Eur J Med Chem.* 2006;41(3):340-52. doi: 10.1016/j.ejmech.2005.11.006
78. Vispe S, Vandenberghe I, Robin M, Annerau JP, Creancier L, Pique V et al. Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(12):1863-72. doi: 10.1016/j.bcp.2007.02.016
79. Belmont P, Bosson J, Godet T, Tiano M. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: where are we now? *Anticancer Agents Med Chem.* 2007;7(2):139-69. doi: 10.2174/187152007780058669
80. Oppegard LM, Ougolkov AV, Luchini DN, Schoon RA, Goodell JR, Kaur H et al. Novel acridine-based compounds that exhibit an anti-pancreatic cancer activity are catalytic inhibitors of human topoisomerase II. *Eur J Pharmacol.* 2009;602(2:3):223-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.11.044
81. Pantic J, Aleksic MM, Dobricic V, Cudina O, Brboric J, Vladimirov S. Electrochemical oxidation and interaction of 9-chloroacridine with DNA at glassy carbon electrode. In: Cupic Z, Anic S, editors. *Physical Chemistry 2016. Proceedings of 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry;* 2016 sep 26-30; Belgrade, Serbia. Belgrade; 2016;1:383-6
82. Burgess SJ, Selzer A, Kelly JX, Smilkinstein MJ, Riscoe MK, Peyton DH. A chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum*. *J Med Chem.*

2006;49(18):5623-5. doi: 10.1021/jm060399n

83. Pickard AJ, Liu F, Bartenstein TF, Haines LG, Levine KE, Kucera GL et al. Redesigning the DNA-targeted chromophore in platinum-acridine anticancer agents: a structure-activity relationship study. *Chemistry*. 2014;20(49):16174-87. doi: 10.1002/chem.201404845

84. Nowak K. Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review. *J Mol Struct*. 2017;1146:562-70. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.05.042

85. Dikumar EA, Petkevich SK, Stepin SG, Potkin VI. 8,16-Disubstituted derivatives 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino [4,3-c] acridine-1,9-dione. Message 1. *Vestnik farmatsii*. 2019;(1):25-35. (In Russ.)

86. Dikumar EA, Petkevich SK, Stepin SG, Potkin VI. 8,16-Disubstituted derivatives 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino [4,3-c] acridine-1,9-dione. Message 2. *Vestnik farmatsii*. 2020;(1):67-74. (In Russ.)

87. Dikumar EA, Filippovich LN, Shakhb SN, Petkevich SK, Stepin SG. (E, E) -8,16-diazomethines based on 1,5-diaminonaphthalene. Message 3. *Vestnik farmatsii*. 2020;(2):47-57. (In Russ.)

88. Krutikov VI, Erkin AV, Krutikova VV, Zakharova ES. Synthesis of antifungal and antiviral compounds in a series of antipyrine derivatives. *Izv. SPbGTI (TU)*. 2014;(26):53-57. (In Russ.). doi: 10.15217/issn1998984-9.2014.26.53

89. Baytas S, Inceler N, Mavaneh KF, Uludag O, Abacioglu N, Gokce M. Synthesis of antipyrine/pyridazinone hydrides and investigation of their in vivo analgesic and anti-inflammatory activities. *Turk J Chem*. 2012;36(5):734-48. doi: 10.3906/kim-1111-29

90. Tarafder MTH, Jin KT, Crouse KA, Ali AM, Yamin BM, Fun HK. Coordination chemistry and bioactivity of Ni²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺ and Zn²⁺ complexes containing bidentate Schiff bases derived from S-benzylthio-carbazate and the X-ray crystal structure of bis[S-benzyl-b-N-(5-methyl-2-furyl-methylene) dithiocarbazato]cadmium(II). *Polyhedron*. 2002;21(25):2547-54

91. Meshram J, Parvez A, Tiwari V. Towards a novel approach to bis-b-lactam synthesis using Vilsmeier reagent as an efficient entity via Staudinger cycloaddition reaction. *J Heterocycl Chem*. 2010;47(6):1454-8. doi: 10.1002/jhet.455

92. Meshram J, Parvez A, Tiwari V. Zeolite as an efficient and recyclable activation surface for the synthesis of Bis-thiazolidinones: theoretical screening owing to experimental biology. *Green Chem Lett Rev*. 2010;3(3):195-200. doi: 10.1080/17518251003660154

93. Ali P, Ramakanth P, Meshram J. Exploring microwave synthesis for co-ordination: synthesis, spectral characterization and comparative study of transition metal complexes with binuclear core derived from 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one. *J Coord Chem*. 2010;63(2):323-9. doi: 10.1080/00958970903305437

94. Parvez A, Meshram J, Sheikh J, Tiwari V, Dongre R, Hadda TB. Predictions and correlations of structure activity relationship of some aminoantipyrine derivatives on the basis of theoretical and experimental ground. *Med Chem Res*. 2012;21:157-64. doi: 10.1007/s00044-010-9505-0

95. Akishina EA, Kazak DV, Dikumar EA, Zaleskaia EG, Stepin SG. Heterocyclic derivatives of 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenylpyrazolone-5. In: Shendrik OM, Zhil'tsova SV, Opeida IO, Radio SV, Rozantsev GM, Shved OM, redaktory. Current chemical problems (CCP-2020). Book of abstr. of the III International (XIII Ukrainian) scientific conf. for students and young scientists; 2020 March 25-27; Vinnytsia, Ukrain. Vinnytsia: Vasyl' Stus Donetsk National University; 2020. p. 68. (In Russ.)

96. Stepin SG, Dikumar EA, Vorona DS. Synthesis of azomethine derivatives of 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl pyrazolone-5. V: Shchastnyi AT, redactor. *Sovremennye dostizheniia farmatsevticheskoi nauki i praktiki [CD-ROM]*. Materialy Mezhdunar. konf., posviashch. 60-letiiu farmatsevt. fak. uchrezhdeniia obrazovaniia «Vitebskii gos. ordena Druzhby narodov med. un-ta»; 2019 Okt 31; Vitebsk. Vitebsk: VGMU; 2019. p. 27-9. (In Russ.)

97. Stepin SG, Dikumar EA, Vorona DS, Akishina EA. Synthesis and physicochemical characteristics of (E)-4-[(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)amino]-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazolone-3. V: Shchastnyi AT, redactor. *Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]*. Materialy 75-oi nauch. ses. VGMU; 2020 Ianv 29-30; Vitebsk. Vitebsk: VGMU; 2020. p. 316-8. (In Russ.)

98. Pal S, Bindu P, Venna PR, Dubey PK. Novel naproxen derivatives: lewis acid/transition-metal free synthesis via C-C bond forming reaction. *Lett Org Chem*. 2007;4(4):292-6. doi: 10.2174/157017807781024255

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова, 13,

Институт физико-органической химии

Национальной академии наук Беларуси,

тел.: +375-17-2841600,

моб. +375-29-6228644,

e-mail: dikumar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 13.10.2020 г.