

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 547.7+547.8+547.1+547.518+547.92
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

Поступила в редакцию 23.03.2021
Received 23.03.2021

Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
АЗОТСОДЕЖАЮЩИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ***

Аннотация. Соединения гетероциклического ряда имеют исключительно важное практическое значение, так как многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ как природных (витамины, ферменты, алкалоиды и др.), так и синтетических биологически активных соединений. В работе в основном рассмотрены наиболее актуальные за последние 10 лет направления поиска лекарственных средств различного назначения путем модификации известных биоактивных природных, элементорганических и каркасных соединений 1,2-азольным, оксазольным, оксадиазольным, тиазольным, триазольным, пиридиновым, пиримидиновым гетероциклами. Химическая модификация позволяет повысить водорастворимость соединений, что является важным при выборе путей наиболее рационального введения препарата в организм, уменьшить токсичность соответствующих веществ, увеличить широту терапевтического действия, а также придать веществам новые ценные лечебные свойства, что таким образом в значительной мере расширит их применение в медицине и сельском хозяйстве.

Ключевые слова: 1,2-азолы, оксазол, оксадиазол, тиазол, триазол, пиридин, пиримидин, куркумин, ванилин, хитозан, стероиды, карборан, ферроцен, адамантан

Для цитирования. Акишина, Е. А. Химическая модификация различных соединений азотсодержащими гетероциклами / Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 356–384. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

E. A. Akishina, E. A. Dikusar

Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**CHEMICAL MODIFICATION OF DIFFERENT COMPOUNDS WITH
NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES**

Abstract. Heterocyclic compounds have an extremely important practical application, since many heterocycles are the basis of the most valuable medicinal substances, both natural (vitamins, enzymes, alkaloids, etc.) and synthetic biologically active compounds. The work mainly considers the most relevant directions for various purposes drugs search by modifying known bioactive natural, organoelement and framework compounds with 1,2-azole, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, pyridine, pyrimidine heterocycles over the past 10 years. Chemical modification makes it possible to increase the water solubility of the compounds, which is important when choosing the pathways for the most rational drug introduction into the body, to reduce the toxicity of the corresponding substances, to increase the breadth of the therapeutic action, and also to give new valuable medicinal properties, thus significantly expanding their application in medicine and agriculture

Keywords: 1,2-azoles, oxazole, oxadiazole, thiazole, triazole, pyridine, pyrimidine, curcumin, vanillin, chitosan, steroids, carborane, ferrocene, adamantane

For citation. Akishina E. A., Dikusar E. A. Chemical modification of different compounds with nitrogen-containing heterocycles. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 356–384 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-356-384>

Введение. Соединения гетероциклического ряда имеют исключительно важное практическое значение, так как многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ как природных (витамины, ферменты, алкалоиды), так и синтетических биологически активных соединений (анальгин, метронидазол, цефтриаксон). Вещества, содержащие гетеро-

циклические фрагменты, численно занимают первое место в общем арсенале лекарственных препаратов.

В данной работе рассмотрены наиболее актуальные за последние 10 лет направления поиска лекарственных средств различного назначения путем модификации известных биоактивных природных, элементоорганических и каркасных соединений гетероциклическими азотсодержащими соединениями.

Одним из наиболее эффективных подходов к синтезу новых селективных терапевтических агентов является модификация природных биологически активных веществ. Обезболивающие препараты на основе морфина из опийного мака, противовоспалительные средства, созданные при изучении стероидных гормонов, сердечно-активные препараты из гликозидов дигиталиса, антибиотики и другие – это перечень лекарств, созданных на основе использования самих природных соединений или их производных и аналогов, включает около 50 % всех известных на сегодня медицинских препаратов [1]. С каждым годом количество статей, посвященных химической модификации куркумина, стероидных соединений, хитозана и синтезу их аналогов неуклонно увеличивается. В обзорах обобщены данные по синтезу и биологической активности производных куркумина [2, 3], стероидов [4–6], хитозана [7], модифицированных пяти- и шестичленными азотсодержащими гетероциклами. Бензальдегиды ванилинового ряда благодаря присутствию в его молекулах реакционноспособных функциональных групп служат эффективными блоками для конструирования на их основе новых биологически активных соединений [8, 9]. Природные соединения помогают изучить физиологические основы и молекулярные механизмы, отвечающие за биологическое действие многих активных соединений, и создавать современные концепции для разработки новых и более эффективных лекарств различного назначения.

Уникальные свойства карборановых и металлоценовых соединений делают их перспективными субстратами для синтеза на их основе противоопухолевых, противомикробных, антибактериальных препаратов [10–13]. Включение ферроценового фрагмента в органическую молекулу зачастую приводит к возникновению совершенно новых свойств и в том числе биологической активности. Это обусловлено увеличением скорости проникновения вещества через клеточные мембраны из-за высокой липофильности ферроценового фрагмента, а следовательно, протеканием аномального метаболизма ферроценсодержащего соединения [14]. Производные карборановых полиэдрических систем представляют интерес для фармакокинетических исследований в области бор-нейтронозахватной терапии опухолевых заболеваний, радионуклидной диагностики и терапии [15].

Высокая липофильность наряду с объемной структурой адамантанового радикала при его введении в молекулы различных биологически активных соединений также может в значительной мере промотировать и модифицировать их фармакологическое действие в связи с созданием благоприятных условий их транспорта через биологические мембраны, что согласуется с многочисленными литературными данными по биологической активности различных производных адамантанового ряда, модифицированных фрагментами гетероциклических соединений [16].

Химическая модификация может придать водорастворимость соединениям, что является важным при выборе путей наиболее рационального введения препарата в организм, уменьшить токсичность соответствующих веществ, увеличить широту терапевтического действия, а также придать веществам новые ценные лечебные свойства, что в значительной мере расширяет их применение в медицине и сельском хозяйстве.

В данном обзоре приведены наиболее характерные примеры модификации природных, элементоорганических и каркасных соединений 1,2-азольным, оксазольным, оксадиазольным, тиазольным, триазольным, пиридиновым, пиримидиновым гетероциклами. В работе рассмотрены подходы, основанные как на использовании готовых гетероциклических блоков для введения в молекулу, так и конструировании гетероциклической структуры на каркасе исследуемых соединений.

Химическая модификация природных соединений и их синтетических аналогов. Часто соединение, выделенное из природных источников и обладающее биологической активностью, не может быть использовано как таковое в качестве основы лекарственного препарата. В большинстве случаев необходима коррекция структуры с тем, чтобы приспособить ее к тем строгим

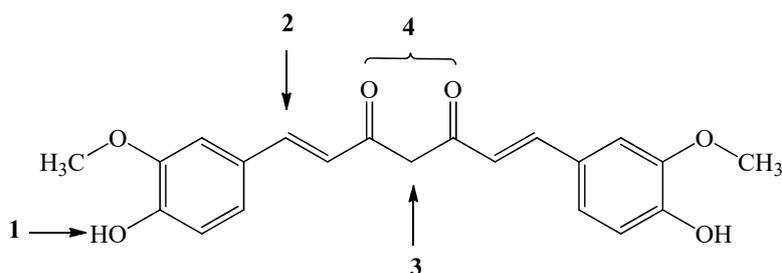
требованиям, которые предъявляются к лекарственным средствам. Среди таких требований следует в первую очередь отметить такие, как повышение активности действия, минимизация побочных эффектов, в частности токсического, и улучшение фармакокинетических свойств. При дизайне соединений также часто используется подход, заключающийся в комбинировании известных фармакофоров с фрагментами природных соединений.

Одним из перспективных и динамично развивающихся направлений является синтез гетероциклических производных куркумина и его аналогов. Куркумин, химическое соединение, содержащееся в клубневидных корневищах растения куркума и обладающее антиоксидантными свойствами, а также оказывающее сильное противовоспалительное, противовирусное, болеутоляющее, антимикробное действия [17, 18]. Производные куркумина интенсивно исследуются в качестве потенциальных лекарственных средств – противоопухолевых препаратов для терапии некоторых форм онкологических заболеваний [19, 20]. В эксперименте *in vitro* на клеточных культурах куркумин способен вызывать апоптоз раковых клеток без выраженного цитотоксического воздействия на здоровые клетки [21]. Многие исследования указывают на возможность использования производных куркумина в лечении болезни Альцгеймера [22].

С одной стороны, куркумин проявляет широкий спектр фармакологической активности и по результатам клинических испытаний признан безопасным [23]. Однако низкая биодоступность является определяющей причиной, ограничивающей его применение [24]. Вещество практически не растворяется в воде и плохо всасывается в пищеварительном тракте. Кроме того, куркумин относительно быстро метаболизируется и выводится из организма человека. В настоящее время изучаются различные подходы к улучшению биодоступности куркумина, включая химическую модификацию молекулы куркумина [25–27], разработку синтетических аналогов [28], обволакивание липосомами или мицеллами, комбинирование с природными и синтетическими усилителями биодоступности [29].

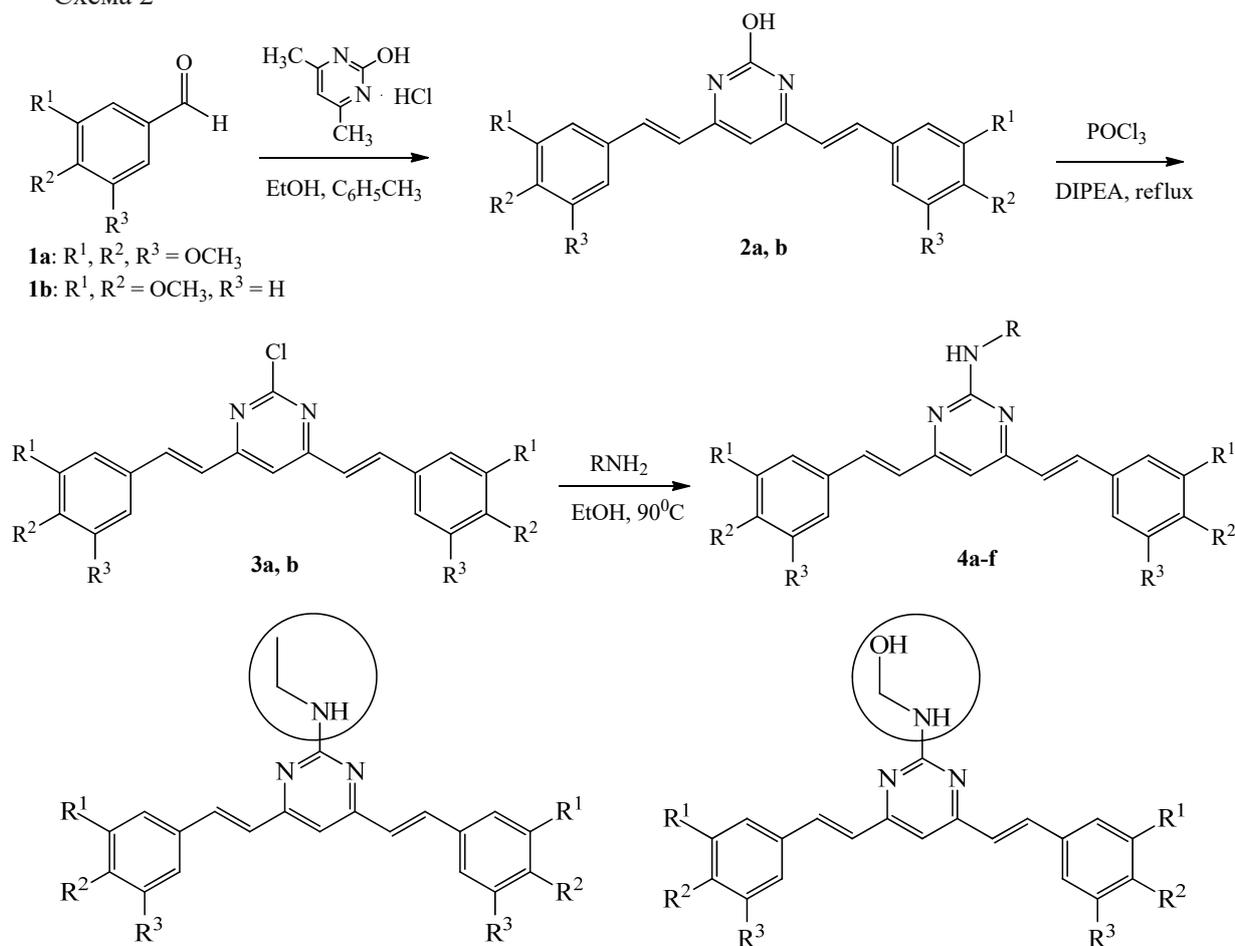
В молекуле куркумина имеется, по меньшей мере, четыре реакционных центра, способных подвергаться химической модификации (схема 1). Среди всех подходов к синтезу гетероциклических производных куркумина можно выделить основные направления: функционализация с участием гидроксильных групп [30, 31]; реакции, затрагивающие β -дикетонный фрагмент [25–27, 32]; C-алкилирование метиленового звена [33]; синтез аналогов куркумина [28, 34] (схема 1).

Схема 1



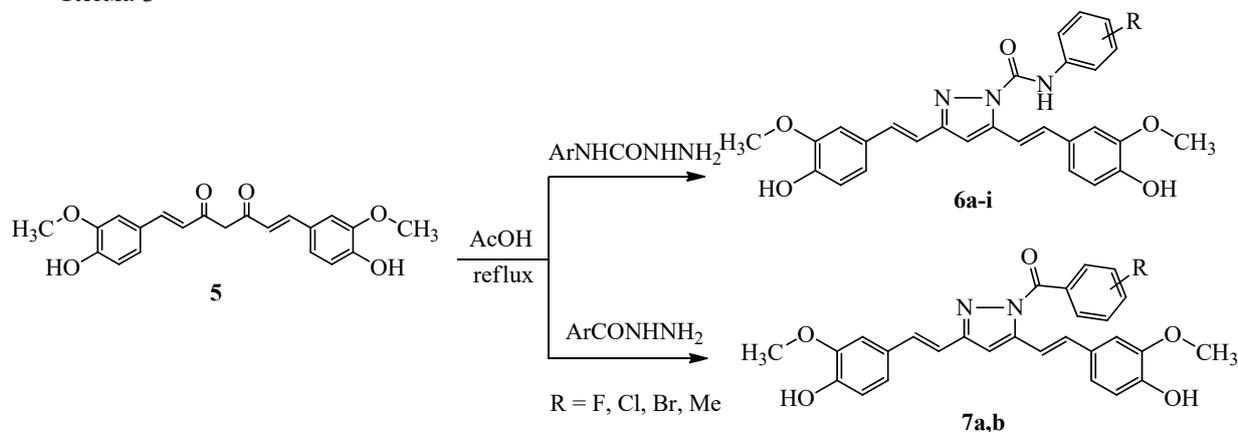
Известно, что в физиологических условиях (pH 7,2) куркумин очень быстро деградирует, что приводит к еще более низкой концентрации куркумина в крови, а это является причиной снижения его фармакологического действия. Синтез производных куркумина, в которых зафиксирована плоская система сопряжения, позволяет повысить стабильность и значительно увеличить растворимость в воде полученных соединений. Так, в работе [28] синтезированы пиримидинзамещенные аналоги куркумина **4 a–f** из гидрохлорида 4,6-диметил-2-гидрокси-пиримидина и соответствующего замещенного бензальдегида **1 a, b**, которые продемонстрировали значительную противоопухолевую активность на клеточных линиях рака толстой кишки человека (схема 2). Установлено, что наличие гидроксильных групп в пиримидиновом фрагменте имеет решающее значение для проявления цитотоксического действия полученных соединений.

Схема 2



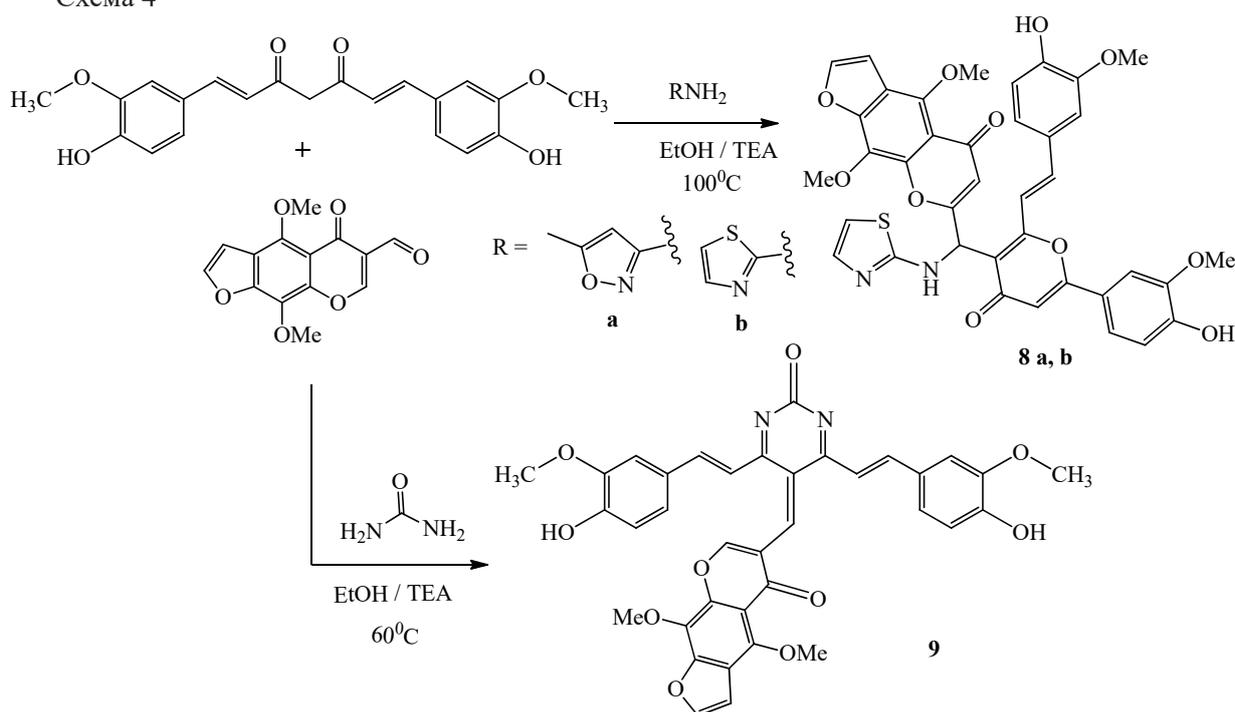
Путем присоединения арилгидразидов к β -дикетонному фрагменту молекулы куркумина **5** синтезированы новые пиразольные производные куркумина **6 a–i**, **7 a, b** и исследована их противоопухолевая активность на 60 клеточных линиях (схема 3) [25]. Пиразольные производные проявили себя как перспективные агенты для терапии различных видов раковых заболеваний.

Схема 3



В работе [26] была синтезирована серия соединений с гетероциклическими фрагментами изоксазола, тиазола, пиримидина и др. с использованием природных соединений куркумина и формил фуорохромона. Соединения **8 a, b** были получены кипячением в абсолютном этаноле смеси исходных веществ в присутствии триэтанолamina (ТЕА) (схема 4).

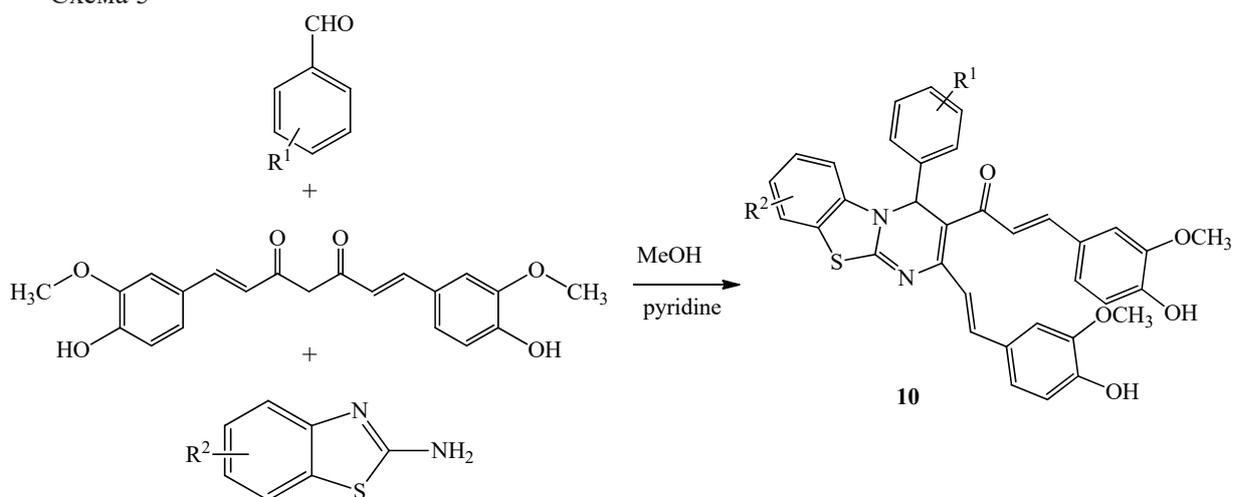
Схема 4



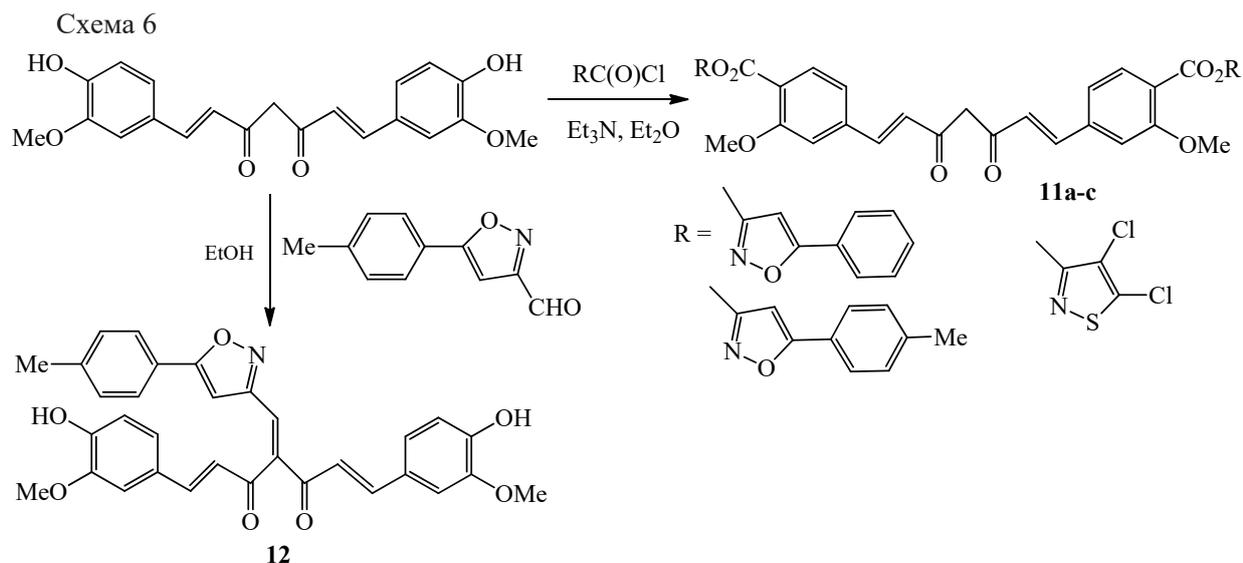
Соединение **9** было получено методом трехкомпонентной кислотно-катализируемой (HCl) конденсации фухрохромон карбальдегида, куркумина и мочевины (реакция Биджинелли). По результатам испытаний биологической активности соединения **8 b** и **9** проявили высокую цитотоксическую активность на линиях клеток карциномы груди *MCF-7* и гепатоцеллюлярной карциномы *HEPG2* [26].

Методом трехкомпонентной реакции куркумина с замещенными бензальдегидами и бензотиазолами в метаноле в присутствии пиридина в качестве катализатора получена серия замещенных производных 4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол куркумина **10** (схема 5). Полученные соединения проявили высокую антимикробную и фунгицидную активность [27].

Схема 5

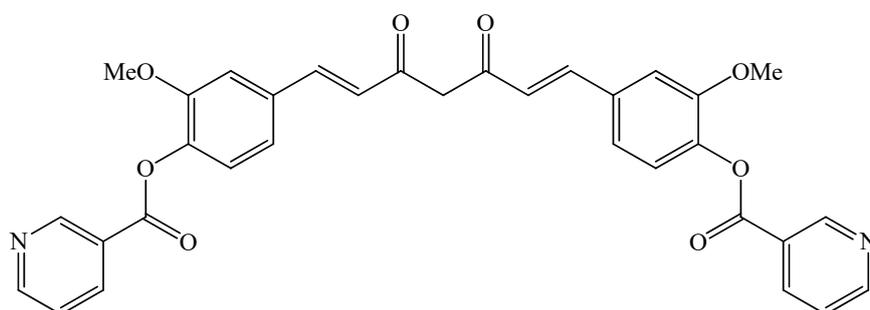


Описан синтез сложных эфиров куркумина и 5-арилизоксазол-3-, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот **11 a–c** и аддукта 5-(*p*-толил)изоксазол-3-карбальдегида с куркумином **12**. Сложные эфиры получали ацилированием куркумина хлорангидридами гетероциклосоодержащих карбоновых кислот в среде диэтилового эфира в присутствии триэтиламина [30] (схема 6).



Детально исследован механизм противоопухолевой активности куркуминникотината (схема 7) [31]. Производное куркумина продемонстрировало антипролиферативную активность на нескольких линиях клеток рака различного типа посредством запуска р53-зависимого апоптоза и остановки клеточного цикла. В сравнении с куркумином куркуминникотинат демонстрирует высокую селективность в отношении раковых клеток.

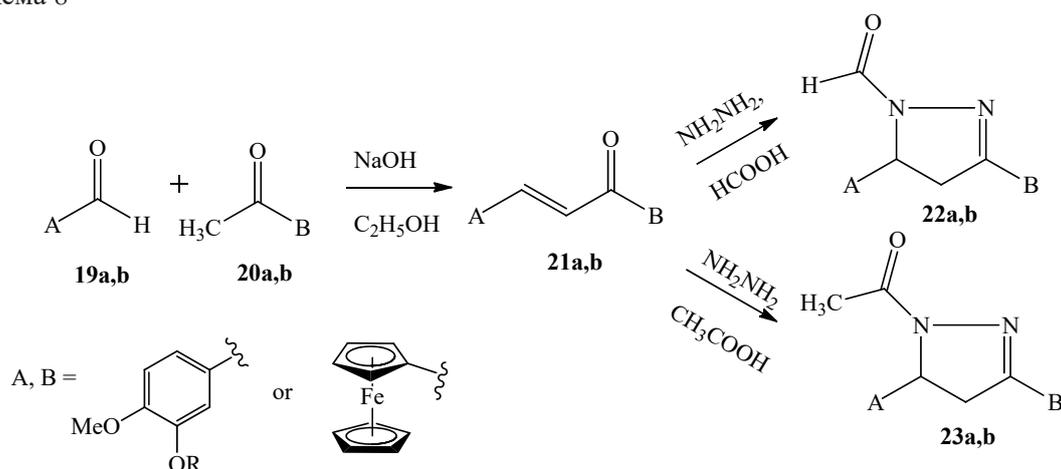
Схема 7



Ванилин и его гомологи, помимо использования в пищевой промышленности и парфюмерии, также обладают высоким синтетическим потенциалом и применяются в направленном синтезе различных биоактивных продуктов. Ванилин в значительных количествах содержится в плодах Ванили душистой (*Vanilla planifolia*, Andr.) и (*Vanilla pomona*), семейство Орхидные. Благодаря присутствию в их молекулах гидроксильной и альдегидной групп могут служить удобными и доступными исходными соединениями для получения на их основе целого ряда новых химических веществ, обладающих ценными и полезными свойствами [35–37]. Ароматические бензальдегиды часто выступают в качестве посредника для синтеза соединений, используемых в фармацевтической промышленности, для производства парфюмерии, специй.

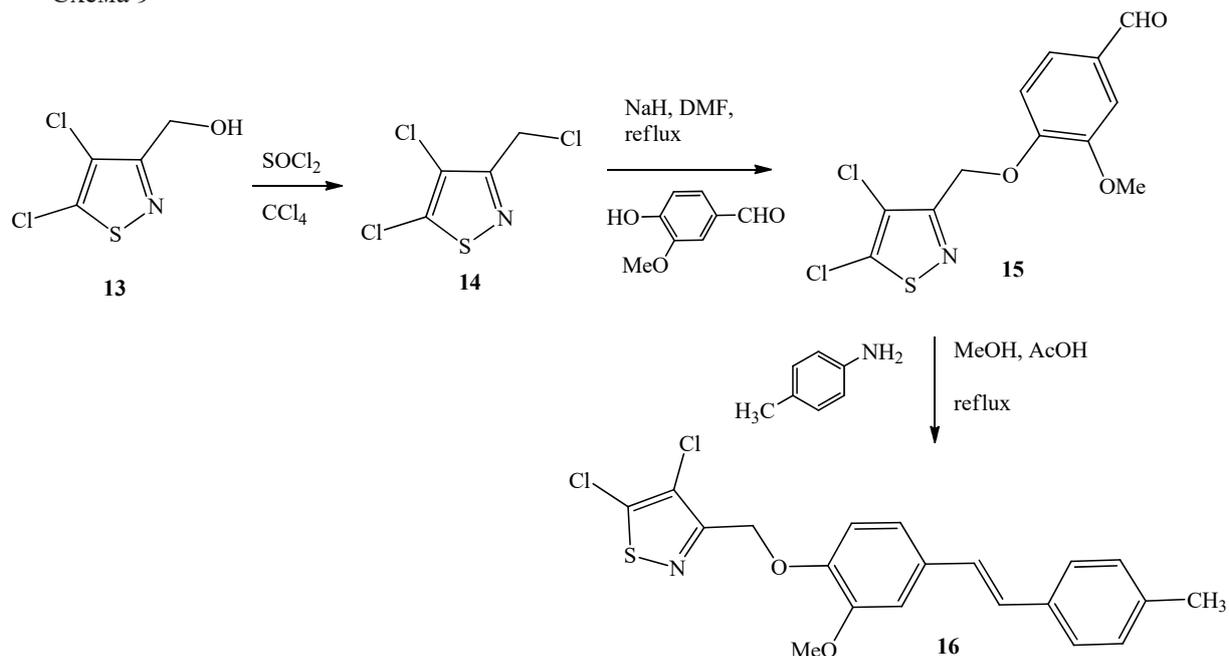
Синтетический потенциал ванилина использован для синтеза ферроценовых производных пиразолина. Халконы **21 a, b** были получены посредством реакции Клайзена–Шмидта из соответствующих метилкетонов **20 a, b** и ароматических альдегидов **19 a, b**, которые затем реагировали гидразингидратом в муравьиной/уксусной кислоте с образованием серии производных пиразолина **22 a, b**, **23 a, b** (схема 8). Синтезированные соединения проявили высокую антибактериальную активность в отношении *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*. Кроме того, ванилиновый фрагмент дает возможность модифицировать структуру и свойства путем изменения алкильных заместителей в *n*-положении ароматического ядра [35].

Схема 8



Установлено, что производные изотиазола с ванилиновым фрагментом проявляют синергический эффект в бинарных смесях с неоникотиноидными и пиретроидными инсектицидами [36]. Алкилированием ванилина 4,5-дихлор-3-хлорметилизотиазолом **14** был получен соответствующий эфир **15**, который вводился в реакцию с *n*-аминотолуолом с образованием основания Шиффа **16** (схема 9).

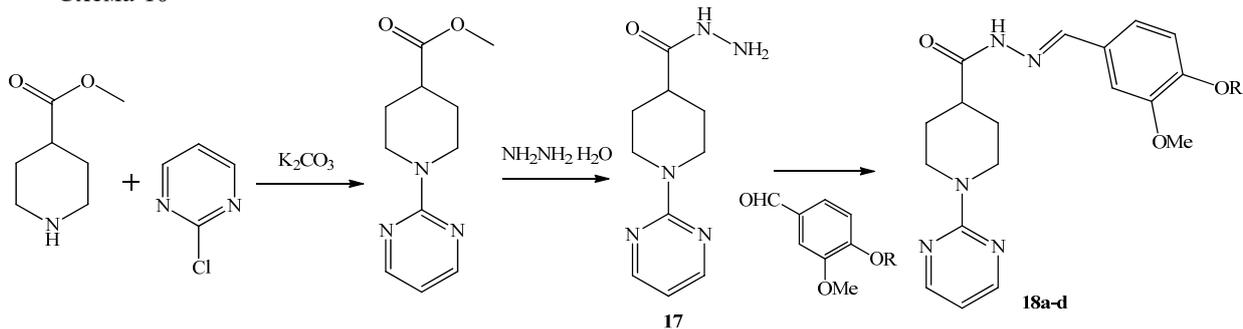
Схема 9



Ванилиновые производные гидразонов с пиперидиновым и пиримидиновым фрагментом проявили антибактериальную активность против штаммов грамположительных *S. aureus* и грамотрицательных *P. aeruginosa* бактерий, сравнимую с активностью коммерческих препаратов [37]. Гидразоны **18 a–d** получали кипячением гидразида **17** и различных замещенных бензальдегидов в растворе этанол/уксусная кислота в атмосфере азота (схема 10).

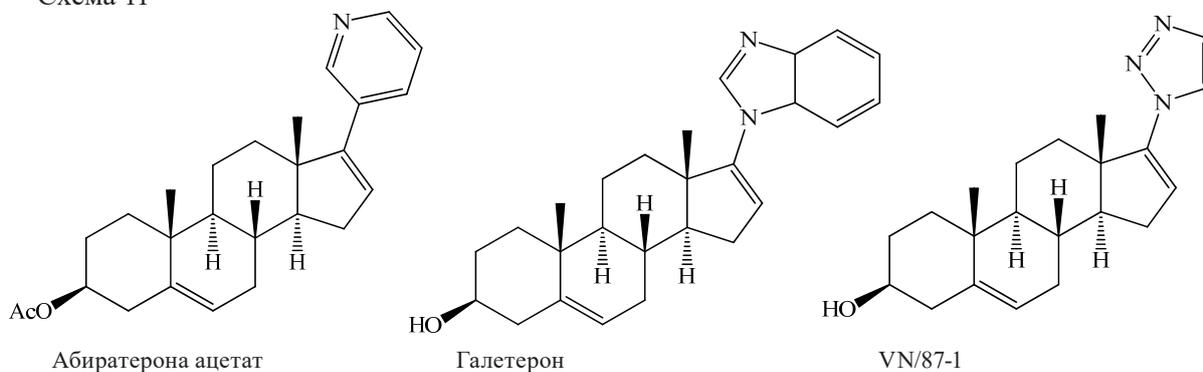
Среди многообразия природных доступных субстратов особое положение занимают стероиды, что связано с их высокой активностью и участием в важнейших процессах, протекающих в организме. Этот класс соединений обладает уникальными биологическими свойствами: наряду с высокой гормональной активностью, свойственной стероидам, они проявляют также сильную антимикробную, противотуберкулезную активность, действуют как антиоксиданты, нормализуют артериальное давление и уровень холестерина [38].

Схема 10



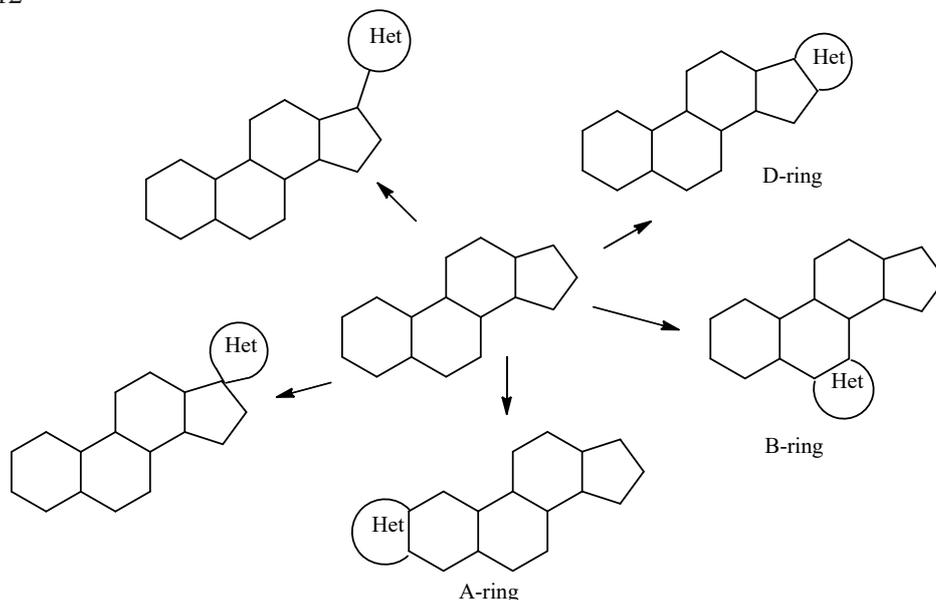
Среди разнообразных функционально-замещенных стероидов одними из наиболее востребованных в последнее время являются гетероциклические производные. В частности, к соединениям данного типа относятся ингибиторы 17α -гидроксилазы- $C_{17,20}$ -лиазы (CYP17), используемые при лечении рака предстательной железы. Примерами подобных препаратов являются Абиратерона ацетат, Галетерон, а также триазолсодержащий стероид VN/87-1 (схема 11) [39, 40].

Схема 11



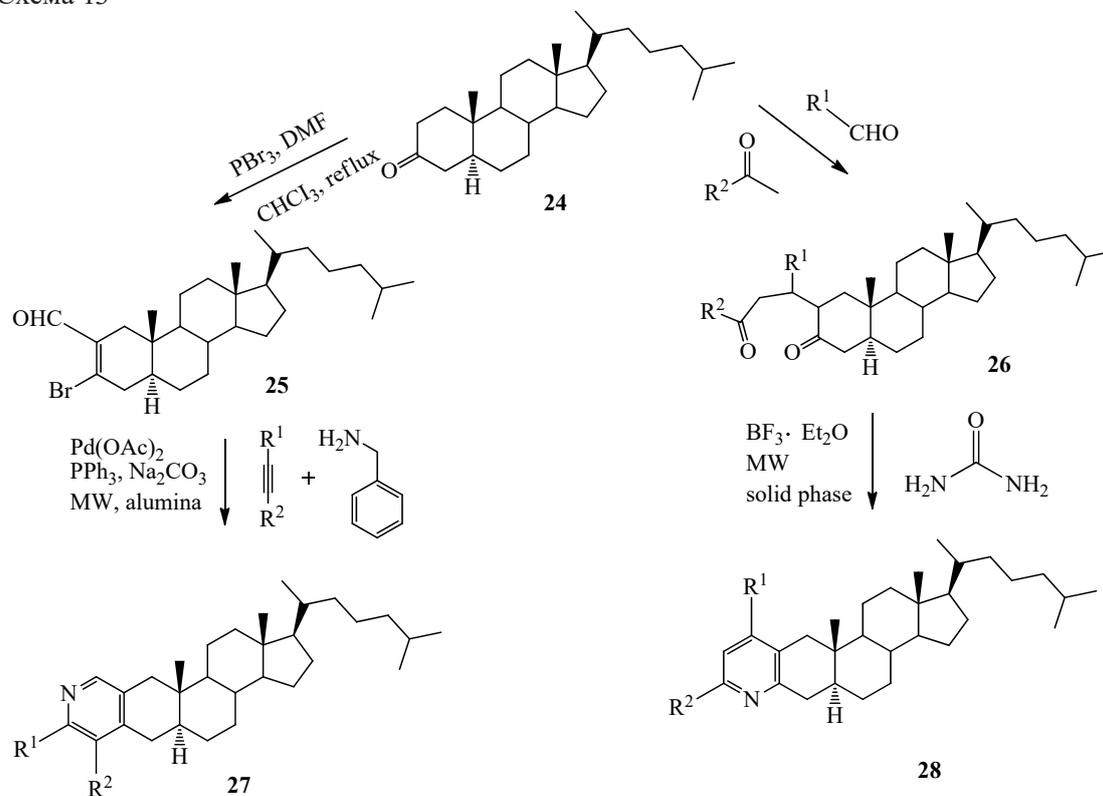
Все подходы к синтезу стероидных гетероциклов реализуются по следующим направлениям: синтез гетероциклических конденсированных систем по A-, B-, D-циклам стероида [41–44], синтез стероидных спирогетероциклов [45], синтез гетероциклов по боковой цепи стероида [46–49] (схема 12).

Схема 12



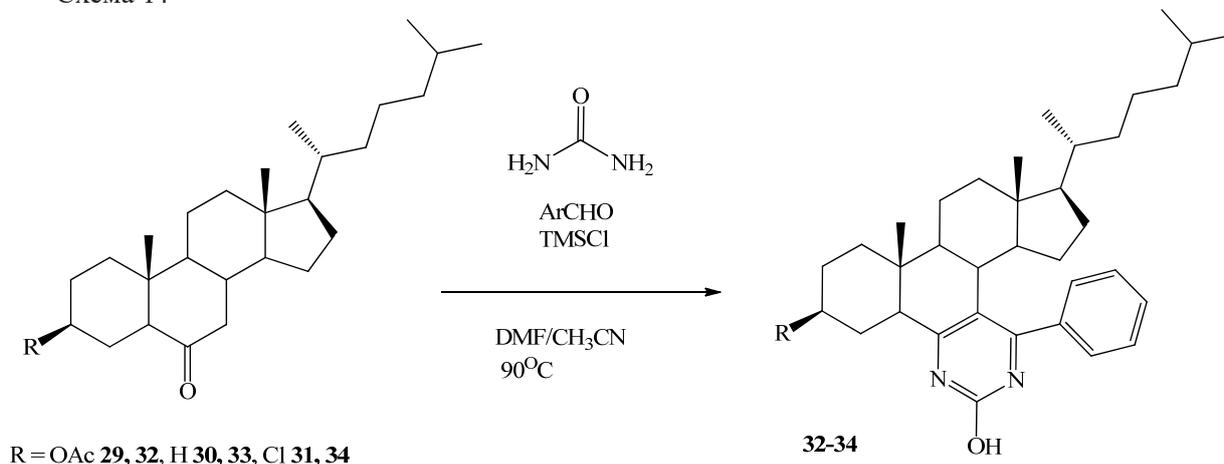
Разработаны методы синтеза стероидных замещенных пиридинов **27**, **28** в отсутствие растворителя при микроволновом облучении посредством реакций, катализируемых кислотой Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [41, 42] (схема 13). Промежуточные стероидные соединения **25** и **26** были синтезированы из кетостероида **24**.

Схема 13



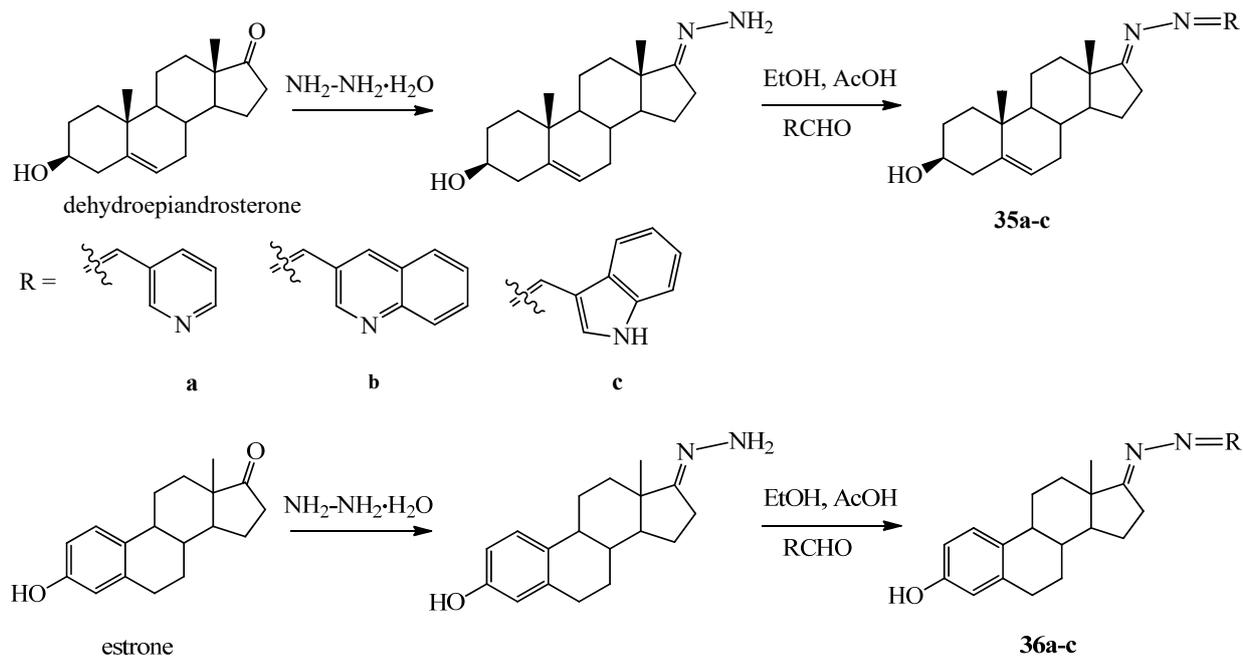
Для синтеза стероидных пиримидинов **32–34** (схема 14) 3β -ацетокси-холестан-6-он **29**, 5α -холестан-6-он **30**, 3β -хлор-холестан-6-он **31** были синтезированы по стандартным методикам из холестерина и введены в реакцию с мочевиной и бензальдегидом в смеси $\text{DMF}/\text{CH}_3\text{CN}$ в присутствии триметилсилилхлорида TMSCl (используется как промотор) [43]. Исследование цитотоксической активности полученных соединений в отношении трех линий раковых клеток показало хорошие результаты. Наиболее специфичным в отношении линии клеток рака груди человека *MDA-MB231* оказалось соединение **34** (IC_{50} $9,17 \pm 1,6$).

Схема 14



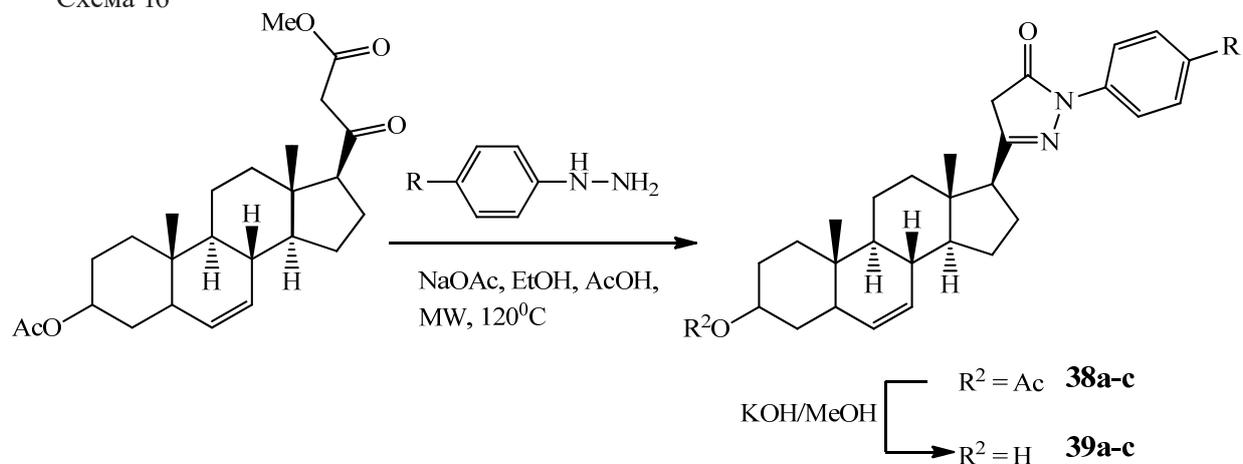
Синтезирована серия производных дегидроэпиандростерон-17- и эстрон-17-гидразонов с фрагментами различных ароматических гетероциклов в боковой цепи и изучена их антипролиферативная активность (схема 15) [47]. Отмечено резкое снижение цитотоксической активности гетероциклических производных эстрогена **36 a–c** по сравнению с производными дегидроандростерона **35 a–c**, что указывает на важность наличия конденсированной тетрациклической системы в структуре стероида. Наибольшую антипролиферативную активность, даже превышающую таковую у Цисплатина, по отношению к клеточной линии рака желудка человека *SGC 7901* проявило соединение с хинолиновым фрагментом **35 b** (IC₅₀ 1μM).

Схема 15



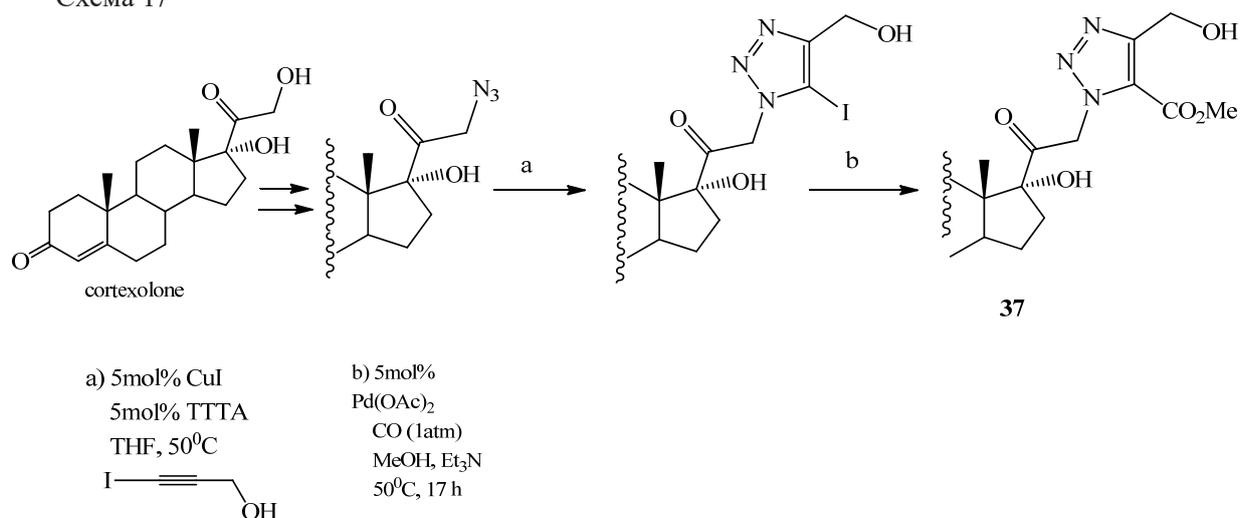
Некоторые из синтезированных в работе [48] стероидных N-арилзамещенных пиразолонов **39 a-c** проявили высокую, сравнимую с Цисплатином антипролиферативную активность в отношении трех клеточных линий рака молочной железы человека (схема 16).

Схема 16



В работе [49] разработан региоселективный подход к синтезу стероидных 5-карбоксы-1,2,3-триазолов **37** на основе катализируемой иодидом меди (I) реакции азид-алкинового циклоприсоединения и последующего карбонилирования, катализируемого палладием (схема 17).

Схема 17



Таким образом, введение гетероциклов в стероиды посредством модификации боковой цепи или образования стероидных конденсированных может приводить к значительному изменению их биологической активности.

В последние несколько десятилетий в мире наблюдается повышенный интерес исследователей к возобновляемым природным полимерам, среди которых особое место занимают хитин и его деацетилированное производное – хитозан. Основными свойствами хитозана, которые и определяют его значение и успешное применение в различных областях, являются способность образовывать пленки, волокна, гранулы, биологическая совместимость с живыми тканями, низкая токсичность и, несомненно, способность к биоразложению в природной среде. В большинстве случаев целью модификации хитозана является повышение его растворимости, которая достигается в большей степени в результате превращений по аминогруппам. Реакции по другим функциональным группам, входящим в состав элементарного звена хитозана, используются для регулирования антимикробных, хелатирующих и других его свойств.

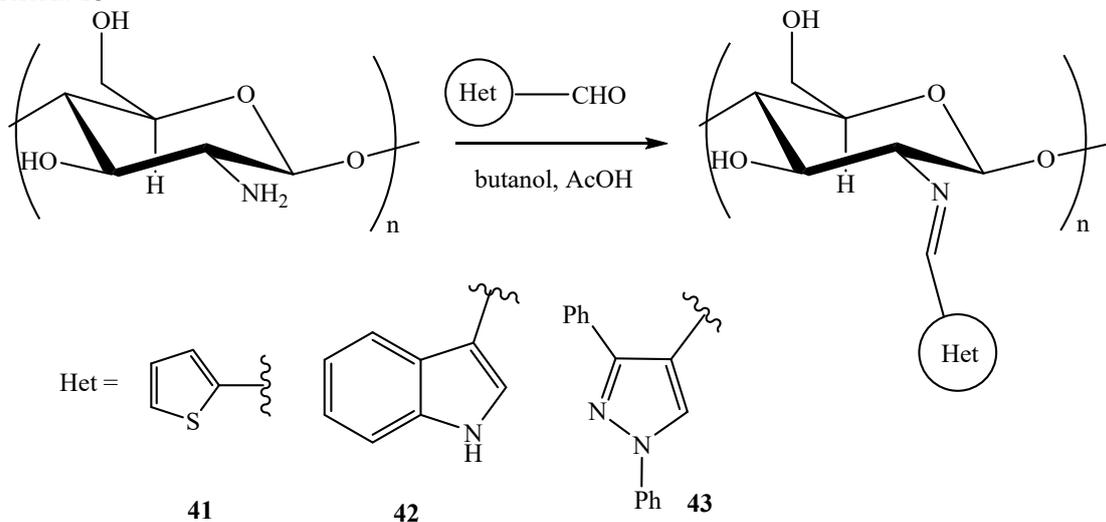
Традиционный подход к химической модификации хитозана основан на синтезе простых и сложных эфиров [50]. Другой подход использует реакции нуклеофильного замещения с участием аминогруппы (т. е. алкилирование аминогруппы, образование амидных связей при взаимодействии с карбоновыми кислотами и др.) [51, 52]. Другие методы, например, основанные на реакции окисления, частичная деструкция полимера и привитой сополимеризации используются в меньшей степени. Поскольку хитозан является гетерофункциональным соединением, многие реакции требуют введения защитных групп с последующим их удалением [50]. Внедрение защитных групп также важно при работе с бифункциональными реагентами. Классические методы химической модификации хитозана часто требуют довольно жестких условий, которые неизбежно сопровождаются деструктивными воздействиями, побочными реакциями, изменяющими степень полимеризации и степень ацетилирования аминогруппы.

Альтернативой классическим подходам могут быть реакции клик-химии, которые привели к разработке методов синтеза новых производных хитозана. В частности, к таким методам можно отнести азид-алкиновое циклоприсоединение, катализируемое ионами меди, реакции клик-химии в отсутствие металлов (циклоприсоединение азидов к электрофильным алкинам и другим высокоактивным диполярофилам, реакция Дильса–Альдера и присоединение тиолен). Все эти подходы к синтезу гетероциклических производных хитозана подробно рассмотрены в обзоре [7].

Хитозановые основания Шиффа с различными гетероциклическими фрагментами могут быть получены из соответствующих гетероциклических альдегидов при кипячении в бутаноле в присутствии уксусной кислоты [52] (схема 18). Установлено, что наличие гетероциклического фрагмента в молекуле хитозана увеличивает его цитотоксическую активность. Наибольшую активность проявили соединения **42** и **43** по отношению к клеточным линиям гепатоцеллюлярной

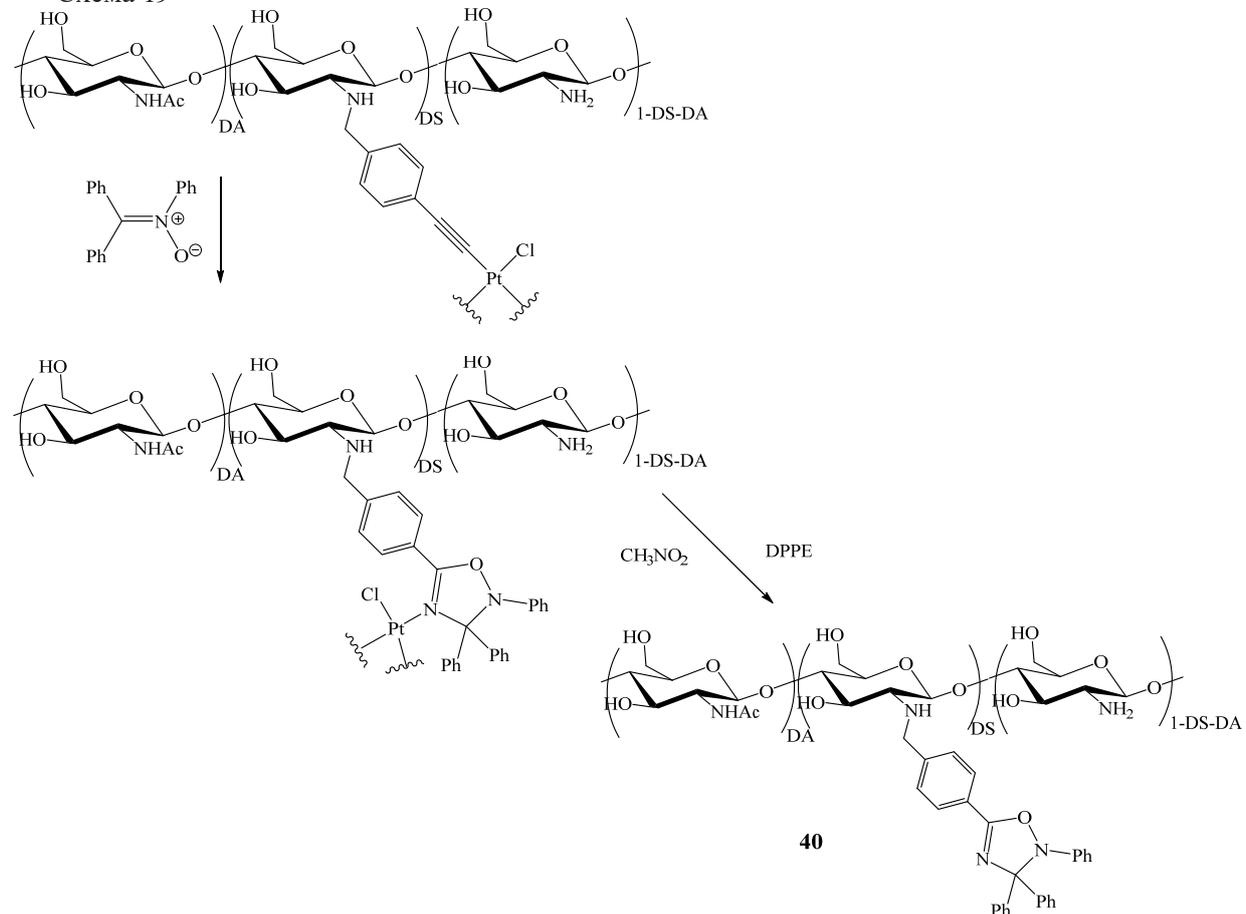
карциномы (HerG-2), рака толстой кишки (HCT-116) и инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы (MCF-7) человека.

Схема 18

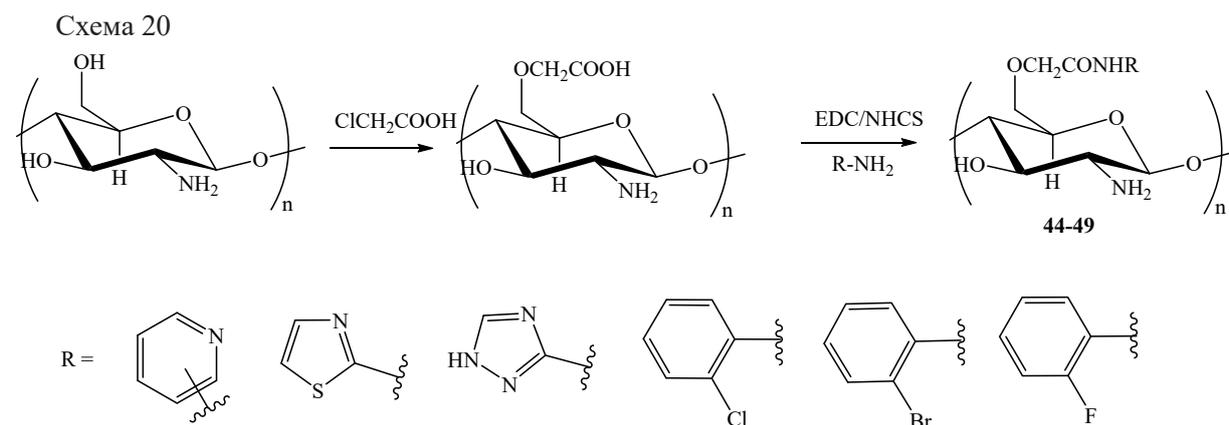


Водорастворимые 1,2,4-оксадиазольные производные хитозана получены с помощью реакции [3+2]циклоприсоединения нитронов к нитрилу в составе комплекса Pt(II) (схема 19). Полученные производные **40** проявили высокую антибактериальную активность, в то время как токсичность была сравнима с токсичностью исходного хитозана [53].

Схема 19



Целью следующего проекта [54] было получение производных хитозана с высокой антиоксидантной и фунгицидной активностью. Шесть новых соединений, содержащих ароматический/гетероциклический фрагменты **44–49** были синтезированы введением ароматических и гетероциклических аминов в карбоксиметилхитозан с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорида (EDC) и N-гидроксисукцинимида (NHS) (схема 20). Все производные хитозана продемонстрировали значительное повышение активности по улавливанию супероксид-радикалов и радикалов DPPH, а также проявили высокую активность в отношении нескольких видов грибов (*Colletotrichum lagenarium* и *Phomopsis asparagi*). Примечательно, что у соединений с гетероциклическими фрагментами была обнаружена большая антиоксидантная активность, в то время как производные хитозана с галогеном в ароматическом ядре обладали более высокой фунгицидной активностью.



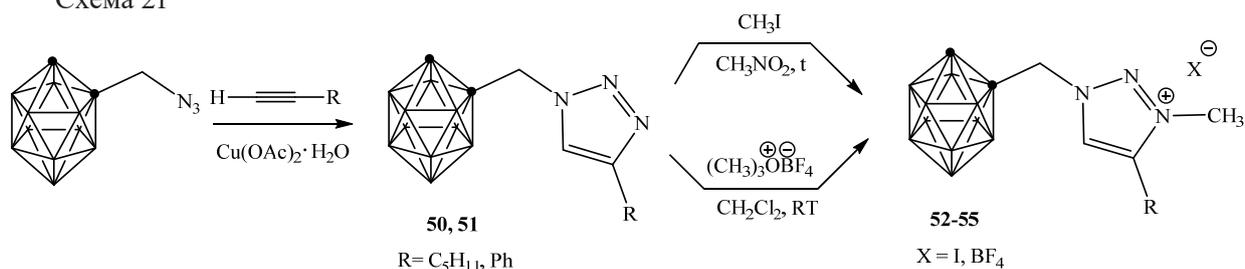
Присоединение гетероциклического фрагмента к цепи хитозана обеспечивает новые привлекательные механические, физико-химические и биологические свойства полученным полимерам.

Модификация элементоорганических, металлоценовых соединений (карборана и ферроцена). Производные карборановых полиэдрических систем представляют интерес для фармакологических исследований в области бор-нейтронозахватной терапии опухолевых заболеваний, радионуклидной диагностики и терапии. В основе бинарной (или нейтрон-захватной) технологии лечения рака лежит избирательное воздействие на злокачественные новообразования и использование препаратов, содержащих нерадиоактивные нуклиды (B^{10} , Cd^{113} , Gd^{157} и др.), которые поглощая тепловые нейтроны, способны генерировать вторичное α -излучение, губительное для целевых опухолевых клеток-мишеней и достаточно безопасное для нормальных здоровых органов и тканей [15]. В случае бор-нейтронозахватной терапии основная проблема заключается в направленной доставке изотопа бора в опухолевые клетки, для этого необходим нетоксичный носитель, желателен участвующий в естественном метаболизме. В качестве такого носителя могут быть использованы азотсодержащие гетероциклы, поскольку они являются основой множества физиологически важных веществ, включая аминокислоты, переносчики кислорода и азотистые основания ДНК, которые наиболее интенсивно поглощаются быстрорастущими раковыми клетками. Кроме того, азотсодержащие гетероциклы также являются основой большинства используемых и создаваемых лекарственных средств [55].

Один из популярных подходов к синтезу пятичленных карборановых гетероциклов – это метод 1,3-дипольного [3+2]циклоприсоединения [56, 57]. Наиболее удобным 1,3-диполем является азидная группа, поскольку она практически не дает побочных продуктов, устойчива к действию воды и кислорода, а полученные пятичленные гетероциклы обладают широким спектром биологической активности.

Предложена стратегия синтеза 1,2,3-триазилилкарборанов, содержащих метиленовый спейсер между атомом углерода карборанового полиэдра и гетероциклом [56]. При использовании в качестве катализатора нескольких мольных процентов $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ реакция протекает уже при комнатной температуре и с хорошим выходом дает соответствующие 1,2,3-триазолы **50**, **51** (схема 21).

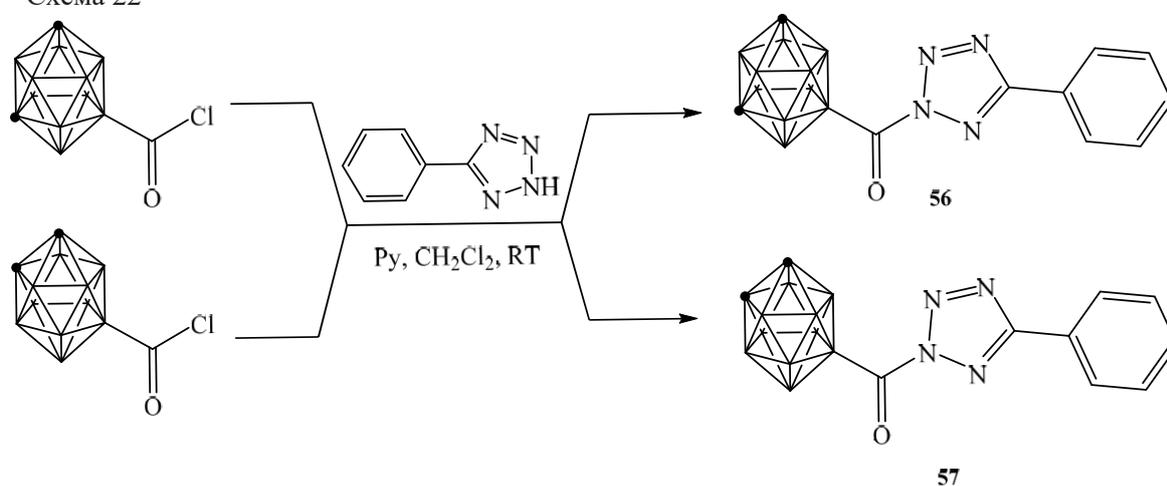
Схема 21



N-Алкилирование триазолов **50**, **51** метилиодидом в нитрометане или триметилоксоний тетрафторборатом в хлористом метиле позволило получить триазолиевые соли **52–55** (схема 21), которые проявили высокую цитотоксическую активность на клетках аденокарциномы толстого кишечника HCT116.

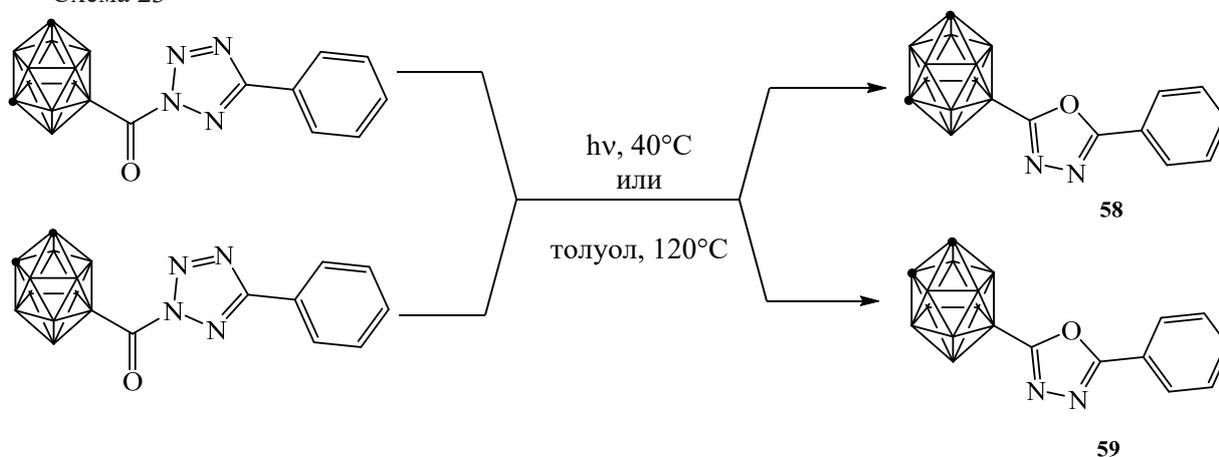
Карборансодержащие тетразолы **56**, **57** были получены ацилированием 5-фенил-2Н-тетразола хлористом метиле в присутствии пиридина при комнатной температуре (схема 22) [57].

Схема 22



При термоллизе в кипящем толуоле тетразолы отщепляют молекулу азота с образованием 1,5-диполя – нитрилимина, который замыкается с образованием карборановых 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов **58**, **59** (схема 23).

Схема 23

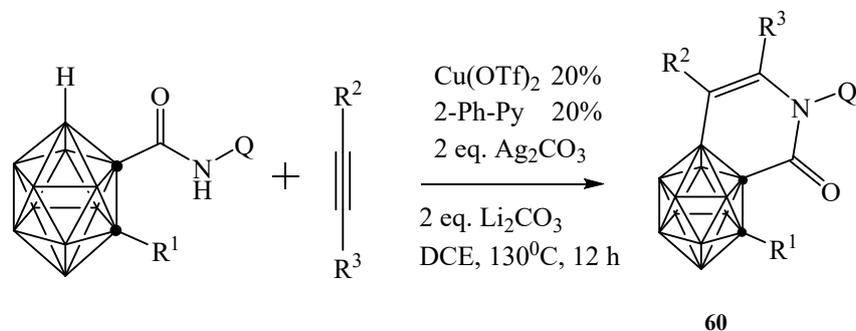


В работе [58] обобщены подходы к созданию производных карборана, в которых гетероцикл непосредственно связан с карборановым каркасом, через катализируемую переходными металлами активацию связи В–Н, а также описаны методы синтеза конденсированных систем карбо-

ран-гетероцикл посредством реакций замещения или реакций циклоприсоединения без затрагивания C–H связей.

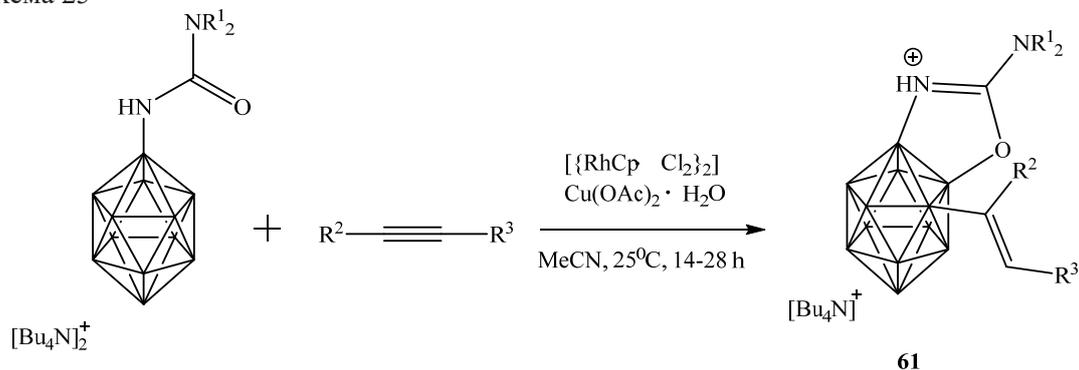
Разработан прямой и эффективный метод синтеза ранее неизвестных C,B-замещенных конденсированных карборанилпиридонов **60** с помощью реакции [4+2]циклоприсоединения *o*-карбораниламинов с алкинами, катализируемой трифторметансульфонатом меди (II) (схема 24) [59].

Схема 24



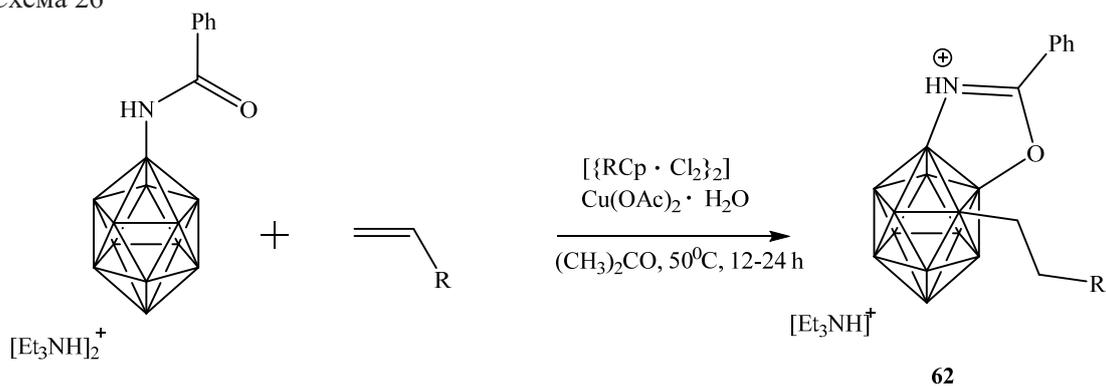
Даттвайлер и соавторы впервые провели катализируемую родием двойную B–H активацию додекаборат-аниона с использованием карбамидной группы в качестве направляющей [60], что позволило провести одностадийный синтез конденсированной системы додекаборат-оксазола с высокими выходами (схема 25). Важно отметить, что синтезированные додекаборат-оксазолы **61** излучают синий свет в твердом состоянии, а значит, могут быть потенциальными кандидатами для создания фотолуминесцентных материалов.

Схема 25



Интересно, что при замене алкина на алкен каскадный процесс алкилирования/аннелирования додекаборат амида также успешно протекал в ацетоне и давал серию алкилзамещенных додекаборатоксазолов **62** (схема 26). Полученные соединения демонстрируют высокую антимикробную активность в отношении гонококков *N. gonorrhoeae* (минимальная ингибирующая концентрация 4–16 мкг·мл⁻¹) [61].

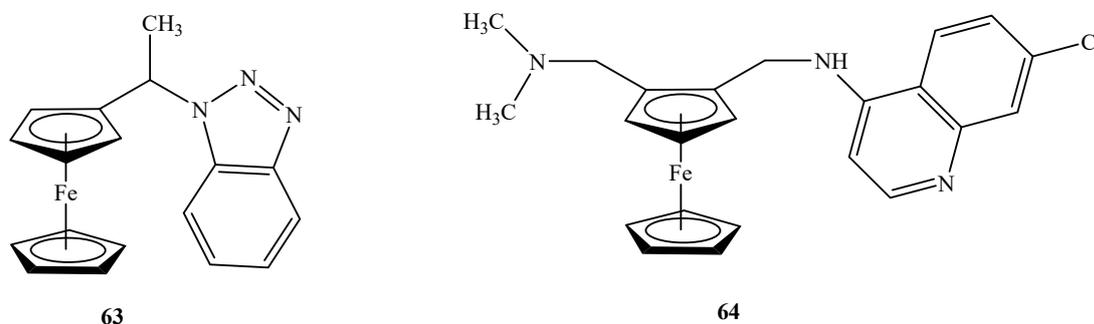
Схема 26



Таким образом, разработка новых функциональных производных карборанов и направленный синтез на их основе гетероциклических структур являются актуальной задачей.

Интенсивное исследование производных ферроцена вызвано его уникальными свойствами: стабильность в биологических средах, окислительно-восстановительная активность, липофильность, способствующая легкому проникновению через клеточные мембраны, низкая токсичность, а также легкость и вариативность химических модификаций и коммерческая доступность. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что многие из производных ферроцена проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе противомикробную, антибактериальную, противоанемийную, противоопухолевую и др. [14]. Например, препарат феррохин **64**, разработанный на основе ферроцена и противомаларийного препарата Хлорохина, был протестирован в 1990-х годах и до сих пор остается эффективным противомаларийным средством. 1-(Бензотриазолил)этилферроцен **63** относится к ферроценилалкилазолам, проявляющим широкий спектр противоопухолевой активности (схема 27) [13].

Схема 27



Введение фрагмента ферроцена в другие соединения почти всегда приводит к улучшению биологических свойств и снижает токсичность соединений [12, 14]. Существуют два основных подхода к функционализации ферроцена. Первый подход представляет собой прямые синтезы, в которых используются два компонента. Первый компонент – это преимущественно синтетически доступные ферроценовые спирты $\text{FcCH}(\text{OH})\text{R}$ или формилферроцен и ацетилферроцен. Второй компонент – гетероциклические соединения. Второй подход – конструирование органической структуры на ферроценовом каркасе.

Одним из наиболее удобных и селективных методов введения ферроценилалкильной группы в различные нуклеофильные агенты, в частности азотистые гетероциклы, является кислотно-катализируемая реакция ферроценилалкилирования. В качестве ферроценилалкилирующих агентов чаще всего используются α -гидроксиалкилферроцены и ферроценилалкиламины [62]. Использование эквивалентного количества сильных кислот (HBF_4 , HClO_4 , TFA) или проведение реакции в уксусной кислоте при нагревании применяют в реакциях ферроценилалкилирования нуклеофилов средней силы, например азолов. В кислых средах ключевой стадией этих процессов является генерирование *in situ* ферроценилкарбокатионов $[\text{FcCH}(\text{R})]^+$ (схема 28).

Полученные результаты по противоопухолевой активности ферроценил(этил)тиопиримидина **66** и бензотриазола **68** свидетельствуют о выраженной, сравнимой с используемым в клинической практике препаратом Цисплатин, активности тестируемого препарата при более низкой токсичности [62].

Синтез сложных эфиров на основе ферроценкарбоновой, дикарбоновой и ферроценуксусной кислот, а также гидроксиалкилферроценов описан в работах [63–66]. Сложные эфиры ферроценкарбоновой кислоты **69** были получены ацилированием (3-арилизоксазол-5-ил)метанолов в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в сухом ТГФ (схема 29). Результаты исследования противоопухолевой активности соединений на трех различных клеточных линиях показывают, что введение изоксазольного фрагмента в ферроценовое ядро значительно повышает их активность по сравнению с препаратом Гефитиниб [63].

Схема 28

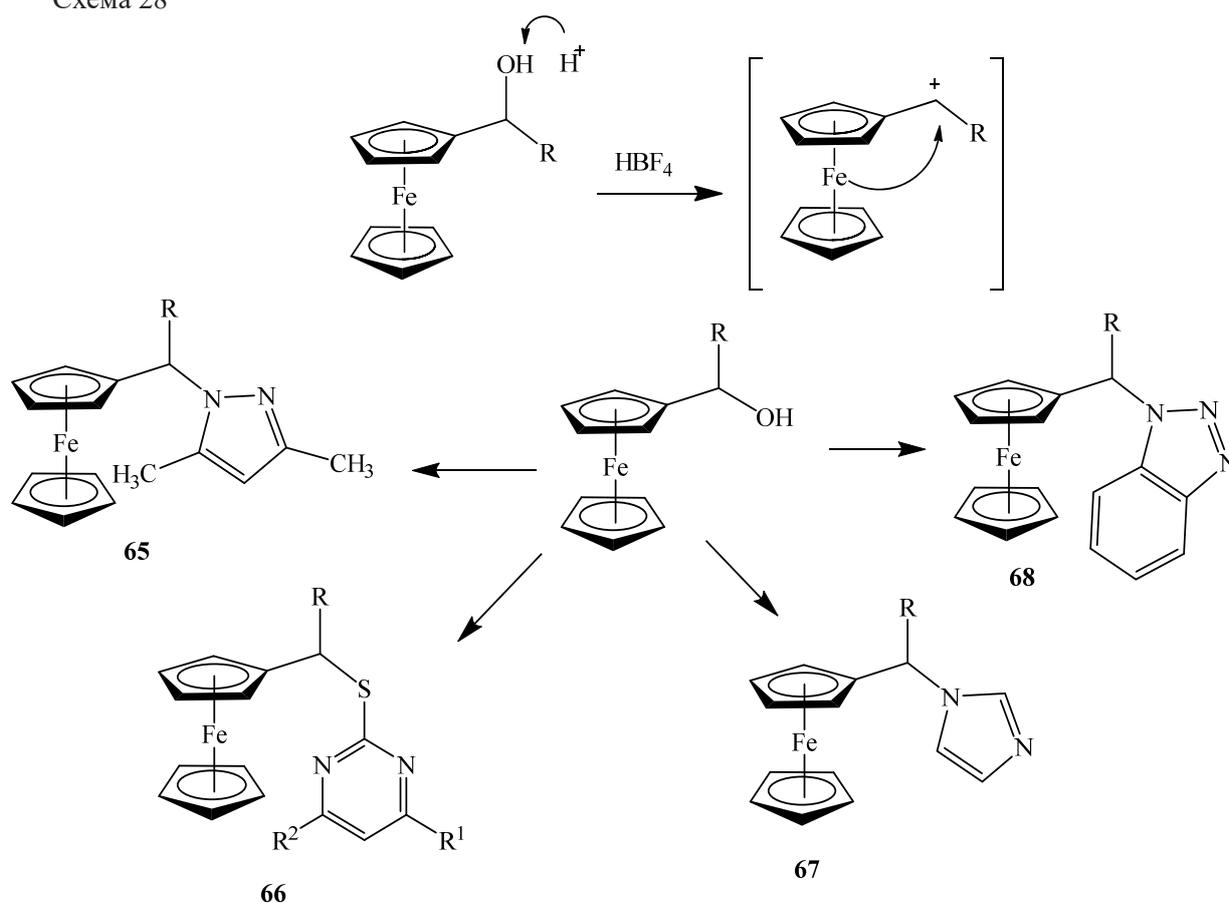
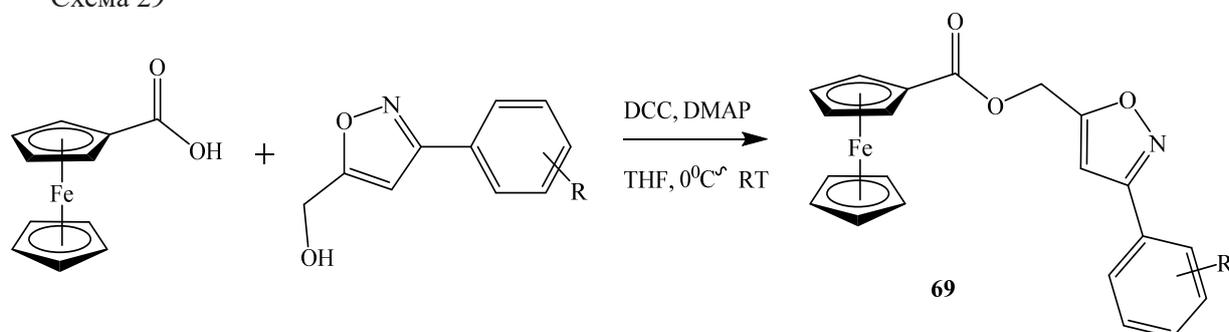


Схема 29



Некоторые из представителей синтезированных производных ферроцена, содержащих фрагмент 4,5-дихлоризотиазола, в бинарных смесях с используемыми инсектицидами Витан и Кербер увеличивали их активность почти в 2 раза. Синтез целевых сложных эфиров с изотиазольным и изоксазольными фрагментами **73–81** осуществляли ацилированием полученных ферроценовых спиртов **70–72** хлорангидридами 4,5-дихлоризотиазол- и 5-фенил(*n*-толил)изоксазол-3-карбоновых кислот в среде диэтилового эфира в присутствии триэтиламина при комнатной температуре (схема 30) [64–66].

Также была исследована возможность получения изотиазолсодержащего ферроцен-1,1'-дипропилкетона конденсацией диацетилферроцена с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидом. Однако реакция приводила к образованию 3-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)ферроценофан-1,5-диону **82** как в среде этанола, так и в смеси изопропанола и диметилформамида (схема 31) [67].

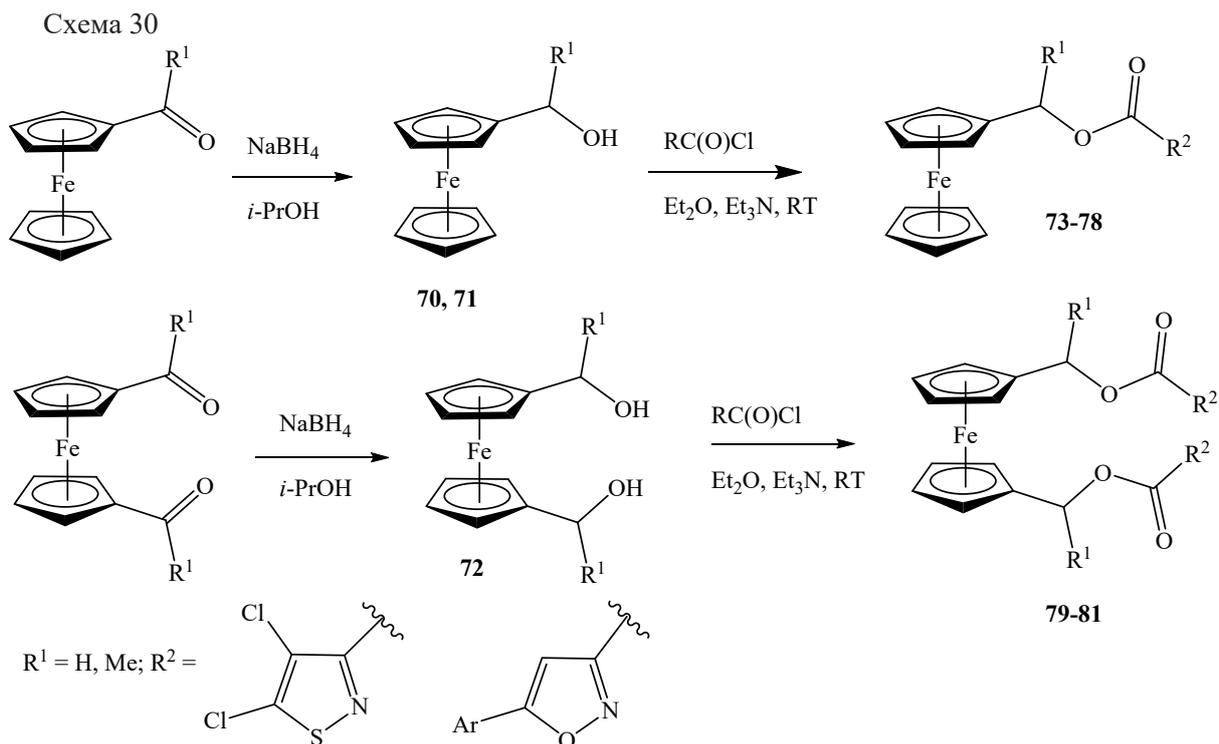
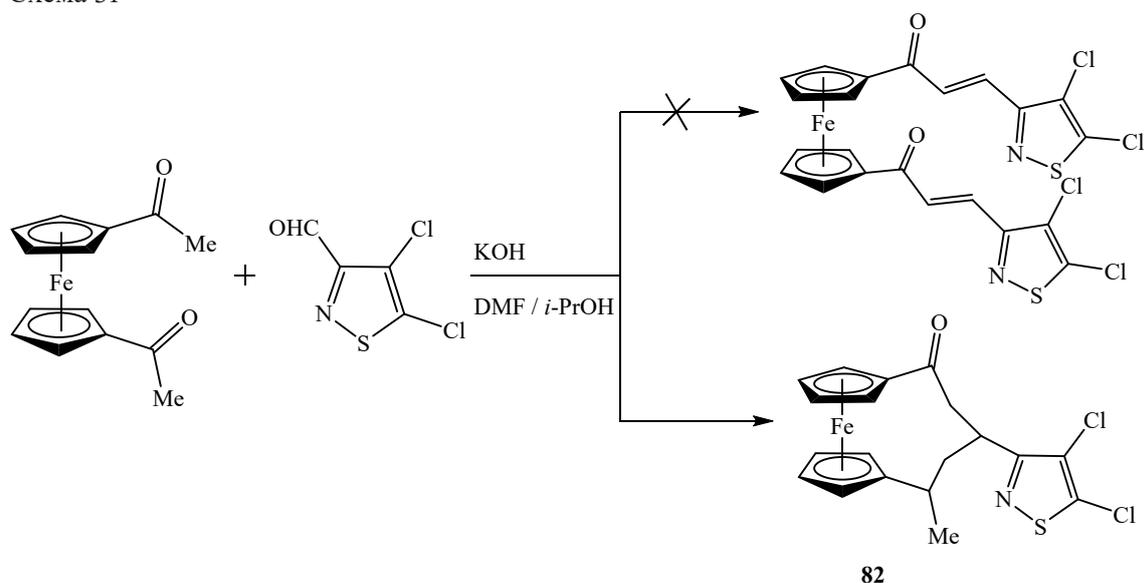


Схема 31



Разработан одностадийный способ синтеза ферроценовых производных акридина, бисакридина и пиримидохинолина **83–85** и изучена их противоопухолевая активность. Трехкомпонентную каскадную конденсацию формилферроцена, ароматических аминов и циклических β -дикарбонильных соединений проводили кипячением в бутаноле (схема 32). Полученные соединения проявили значительную цитотоксическую активность в отношении клеточной линии аденокарциномы толстой кишки *LS174T* [68].

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения широко используются для синтеза производных ферроцена с фрагментами изоксазола, пиразола [62, 69, 70]. Некоторые из производных ферроценпиразолсульфонамида **86** проявили сильное ингибирующее действие к циклооксигеназе COX-2 и антипролиферативную активность в отношении клеток рака шейки матки Hela, сравнимую с препаратом Целекоксибом [70]. Ферроценпиразолы **87** продемонстрировали высокую антимикробную активность (схема 33) [71].

Схема 32

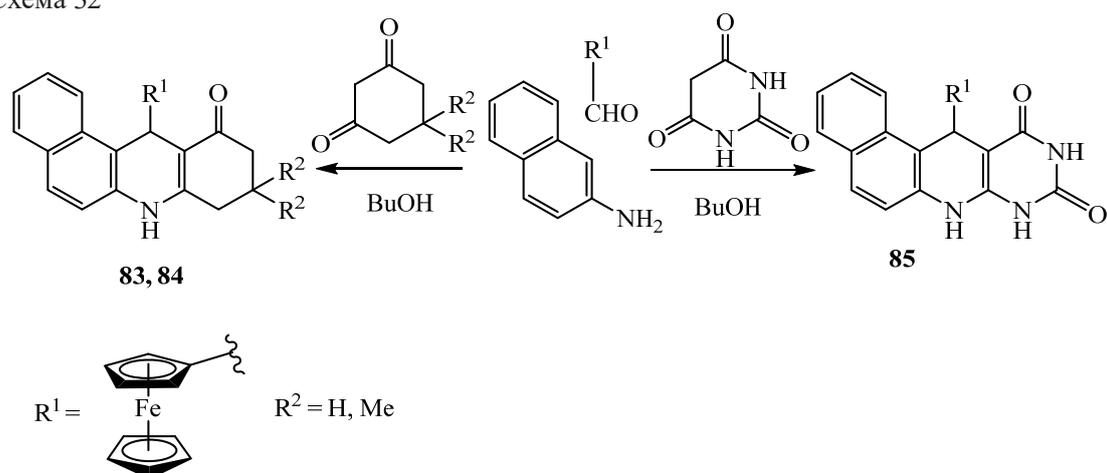
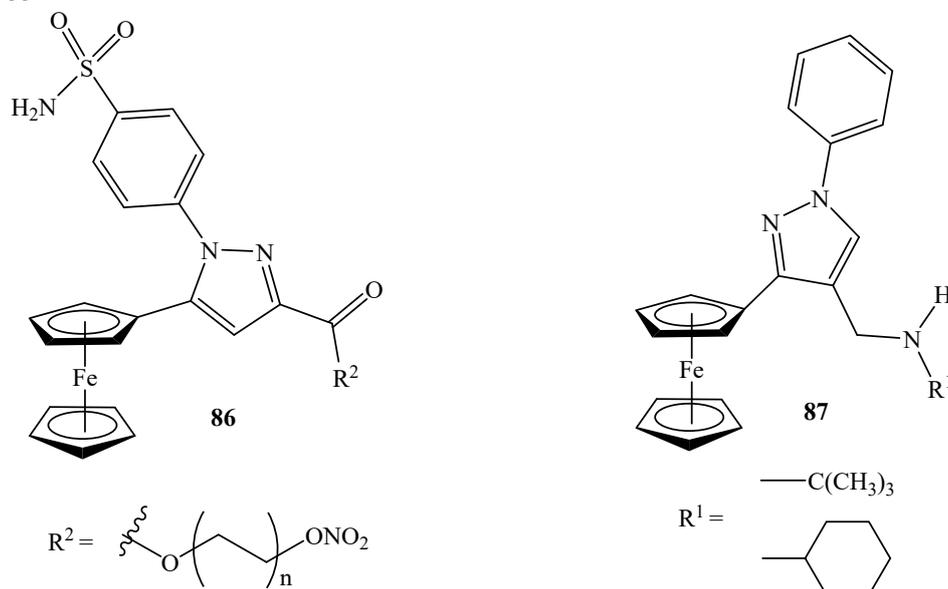


Схема 33



Таким образом, объединение в одной молекуле ферроценового и гетероциклического фрагментов позволяет не только усилить специфическое действие и свойства последних, но и получить соединения с принципиально новыми свойствами.

Химическая модификация каркасных соединений (адамантиана). Повышенный интерес к каркасным соединениям связан с особенностями пространственного строения производных этого класса, высокой липофильностью и жесткостью углеводородного каркаса, что позволяет легко проникать этим соединениям через липидный слой биологических мембран. Ярким представителем этого класса соединений является адамантан, интенсивное исследование которого началось в 1964 г. с открытия противовирусных свойств Амантадина (1-аминоадамтан гидрохлорида).

Основным направлением использования производных адамантана является получение новых эффективных лекарственных препаратов широкого спектра действия (в настоящее время производится около 20 сертифицированных препаратов, содержащих адамантильную функцию). Они проявляют противовирусную, антимикробную, противоопухолевую, анти-ВИЧ-активность, используются при лечении заболеваний центральной нервной системы.

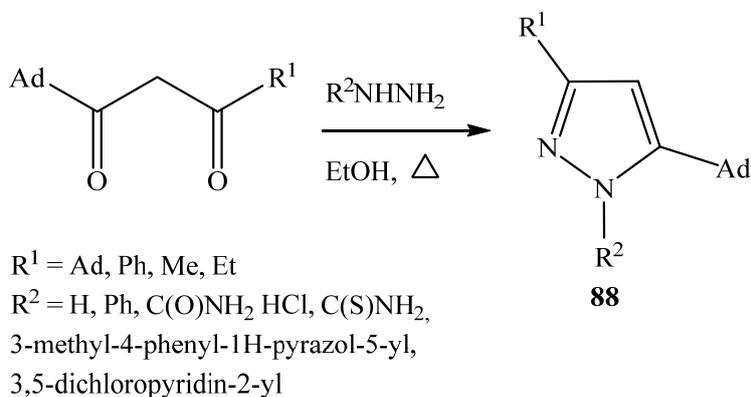
Установлено, что введение адамантанового фрагмента в органические соединения модифицирует их биологическую активность, изменяя и часто усиливая ее. Введением адамантильного радикала было модифицировано большое количество препаратов, обладающих гипогликемиче-

ским, противоопухолевым, противовирусным и другими свойствами, причем в ряде случаев это привело к значительному повышению их активности [72].

Препараты на основе производных адамантана – широко известные противовирусные средства (Ремантадин, Амантадин). Однако в последние годы отмечается распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным препаратам в связи со способностью этих вирусов к легкой изменчивости структуры в результате мутаций, рекомбинаций и ассортаций, приводящих к изменению биологических свойств. Поэтому очень важна разработка новых антигриппозных препаратов. Один из наиболее распространенных путей поиска новых лекарственных средств – химическая модификация соединений с известной биологической активностью, а именно, изучение путей «реанимации» активности соединений, утративших свои противовирусные свойства [73, 74].

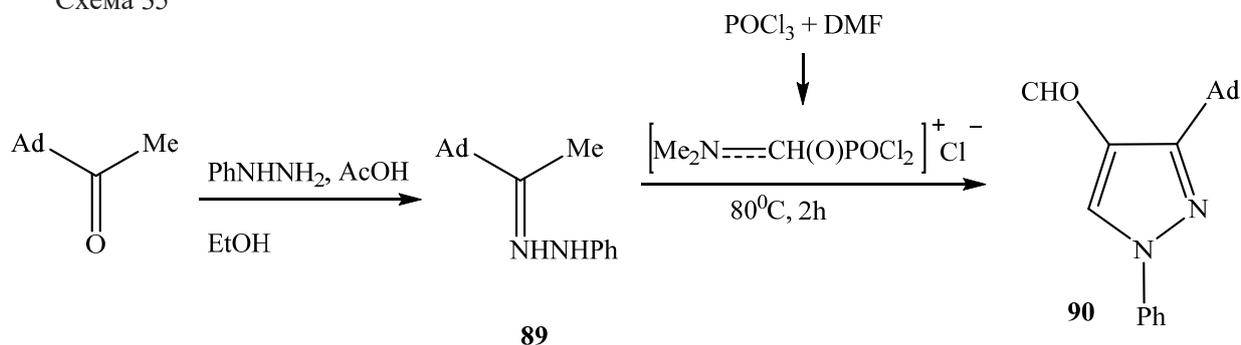
Широко применяется подход к синтезу производных адамантана с фрагментами гетероциклических соединений, основанный на гетероциклизации моно- и дикарбонильных соединений. Так, например, адамантилпиразолы **88** могут быть синтезированы посредством реакций 1,3-дикетонов, содержащих адамантильный фрагмент, с бинуклеофильными реагентами (гидразином, фенилгидразином, семикарбазидом и др.) [75] (схема 34).

Схема 34



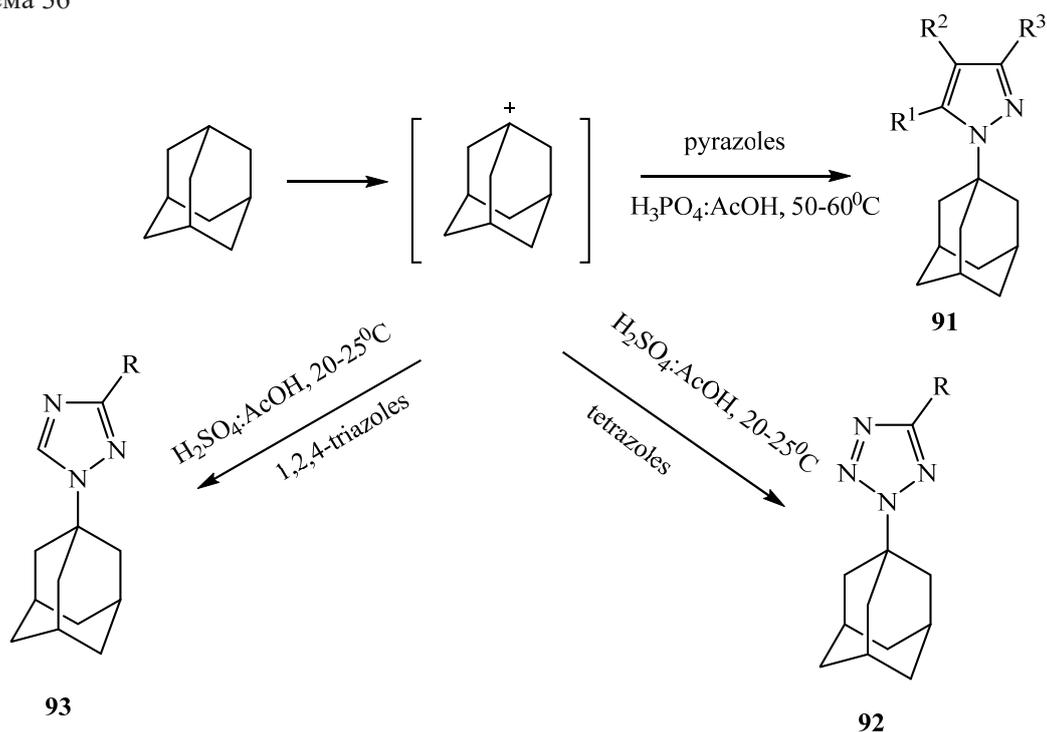
В работе [76] изучено формилирование по Вильсмайеру фенилгидразона **89** комплексом хлорокси фосфора с *N,N*-диметилформамидом с образованием 3-(1-адамантил)-1-фенилпиразол-4-карбальдегида **90** (схема 35).

Схема 35



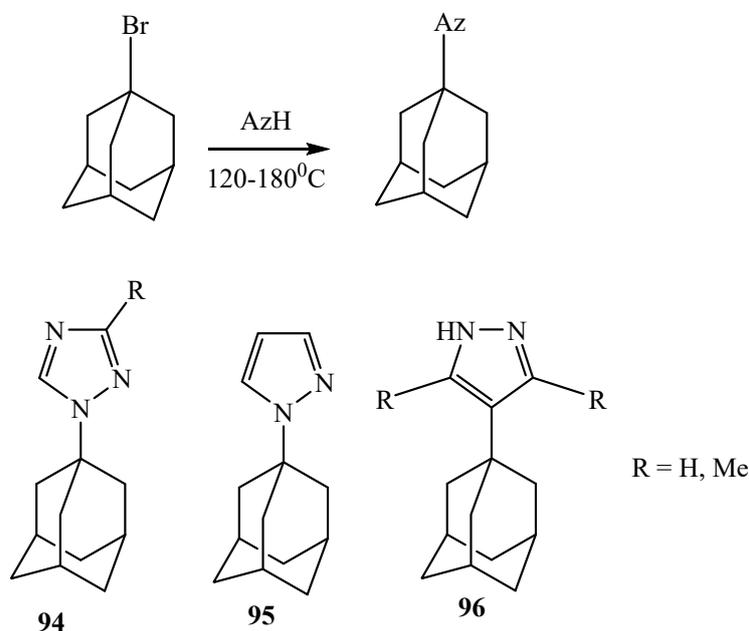
Алкилирование азолов с помощью 1-адамантанола в сильных кислотах [77, 78] позволяет получать соединения, в которых адамантановый фрагмент непосредственно связан с гетероциклом (схема 36). Некоторые из соединений, изображенных на схеме 36, проявили гораздо более высокую противовирусную активность, чем используемый в настоящее время противовирусный препарат Ремантадин. Более того, показано, что синтезированные адамантилазолы значительно менее токсичны.

Схема 36



В работе [79] адамантилпиразолы и триазолы были получены сплавлением азолов с 1-бром-адамантаном при различных температурах (схема 37).

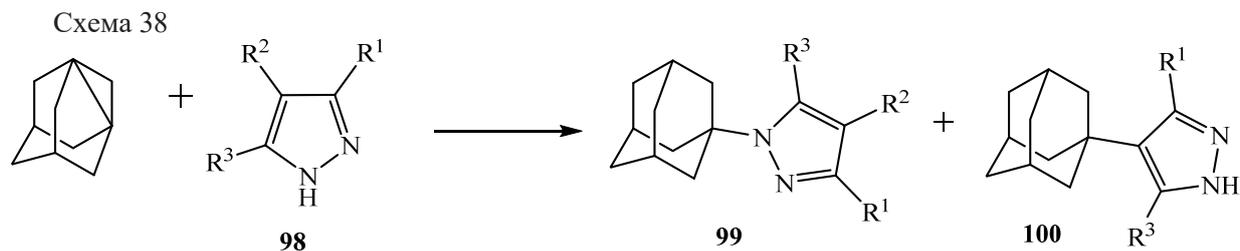
Схема 37



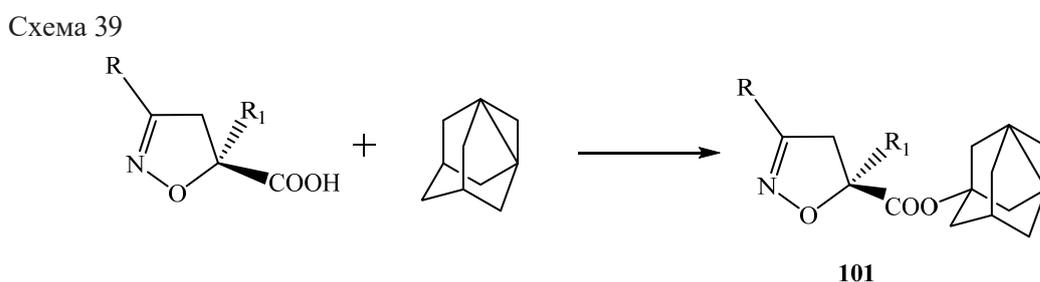
Описан также метод с использованием в качестве исходных реагентов напряженных мостиковых [3.3.1]пропелланов (1,3-дегидроадамантан, 1,3-ДГА). Наличие неустойчивой пропеллановой связи, соединяющей инвертированные четвертичные углеродные атомы, делает эти соединения чрезвычайно реакционноспособными в реакциях присоединения к различным протоноподвижным соединениям (NH-кислоты из класса азолов) [80].

Адамантирование пиразолов с метильной группой в 3- и 4-положениях пиразола **98** в массе исходных реагентов при температуре 80–90 °С в течение 4 ч приводит к адамантилсодержащим

пиразолам **99**, **100** с выходом 70–90 %. Показано, что реакции протекают преимущественно по NH-связи азолов независимо от природы и количества заместителей в азольном цикле (схема 38).



Реакция в диоксане 1,3-ДГА с рядом 3-R-4,5-дигидроизоксазол-5-R-карбоновых кислот при температуре кипения в течение 1 ч приводила к соответствующим адамантилсодержащим эфирам 3-R-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот **101** с выходами 92–95 % (схема 39).



В статье [72] приведены данные по изучению противовирусной активности химических соединений классов азоло-адамантанов. За редким исключением была обнаружена строгая зависимость противовирусной активности от количества атомов азота в гетероцикле. Тетразольные производные адамантанов обладают наиболее высокой противовирусной активностью. Наибольшей активностью обладали молекулы, содержащие не более одного тетразольного или одного адамантанового фрагмента. Все исследуемые соединения проявили активность против ремантадин-чувствительного вируса гриппа *H1N1*, превышающую активность самого Ремантадина. Несмотря на это пассивирование вируса в их присутствии приводило к мутации *S31N* в *M2*-белке полученного штамма, характерной для ремантадин-устойчивых вирусов, что может свидетельствовать о сходстве механизмов их действия и спектре биологической активности.

Заключение. Принцип химического модифицирования структуры известных синтетических и природных физиологически активных соединений остается пока одним из главных принципов для получения большого числа новых веществ, предназначенных для поиска различных препаратов всех классов. При дизайне соединений часто используется подход, заключающийся в комбинировании гетероциклических фармакофоров с фрагментами природных соединений и их синтетических аналогов, например с куркумином [2, 3, 17–34], бензальдегидами ванилинового ряда [8, 9, 35–37], стероидами [4–6, 38–49], хитозаном [7, 50–54] и др. Было установлено, что химическая модификация производных карборана [10, 15, 55–61], ферроцена [11–14, 62–71], адамантана [16, 72–80] позволяет целенаправленно придавать этим соединениям широкий спектр полезных свойств, существенно расширяющий диапазон их возможного практического применения.

В представленном обзоре рассмотрены современные методы химической модификации природных и синтетических соединений азотсодержащими гетероциклами: 1,2-азолами [25, 26, 30, 35, 36, 48, 52, 63, 64, 67, 70, 71, 75–80], оксазолом [60, 61], оксадиазолом [53, 57], тиазолом [26, 27, 54, 77, 78], триазолами [49, 54, 56, 68, 79], пиридином [31, 41, 42, 47, 54], пиримидином [26, 28, 37, 43, 68]. Модифицированные гетероциклами соединения проявляют широкий спектр биологической активности, поэтому разработка направленного синтеза новых функционально замещенных гетероциклических соединений с различными фармакофорными и реакционноспособными группами с целью создания молекул, сочетающих свойства как самого каркаса, так и присоединенного фрагмента, является актуальной проблемой современного органического синтеза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lahlou, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery / M. Lahlou // *Pharmacology & Pharmacy*. – 2013. – Vol. 4. – P. 17–31. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>
2. Cridge, B. J. Curcumin and its derivatives in breast cancer: Current developments and potential for the treatment of drug-resistant cancers / B. J. Cridge, L. Larsen, R. J. Rosengren // *Oncology Discovery*. – 2013. – Vol. 1, N 6. – P. 1–9. <https://doi.org/10.7243/2052-6199-1-6>
3. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities / P. Y. Khor [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 183, N 111704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111704>
4. Стероиды, конденсированные с гетероциклами по положениям 16, 17 кольца D / И. В. Заварзин [и др.] // *Успехи химии*. – 2011. – Т. 80, № 7. – С. 693–714.
5. Ibrahim-Ouali, M. Recent syntheses of steroidal derivatives containing heterocycles / M. Ibrahim-Ouali, F. Dumur // *Arkivoc*. – 2019. – N 1. – P. 304–339. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.988>
6. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines / M. Moniera [et al.] // *Steroids*. – 2020. – Vol. 154. – P. 108548–108598. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108548>
7. Кригченков, А. С. «Клик»-реакции в химии хитозана / А. С. Кригченков, Ю. А. Скорик // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 769–781.
8. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.
9. Gulsia, O. Vanillin: One Drug, Many Cures / O. Gulsia // *Resonance*. – 2020. – Vol. 25, N 7. – P. 981–986. <https://doi.org/10.1007/s12045-020-1013-z>
10. New keys for old locks: carborane-containing drugs as platforms for mechanism-based therapies / P. Stockmann [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 3497–3512. <https://doi.org/10.1039/C9CS00197B>
11. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты: факты и гипотезы / В. Н. Бабин [и др.] // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2014. – Т. 63, № 11. – С. 2405–2422.
12. Ферроцен-модификация органических соединений для медицинского применения / Л. В. Снегур [и др.] // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 26–36.
13. Peter, S. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity / S. Peter, B. A. Aderibigbe // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 19. – P. 3604–3631. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>
14. Колесник, И. А. Гетероциклические производные металлоценов / И. А. Колесник, Е. А. Дикусар // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2017. – № 4. – С. 107–125.
15. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review / K. Nedunchezian [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016 – Vol. 10, N 12. – P. 1–4. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19890.9024>
16. Получение гетероциклических систем на основе моно- и дикарбонильных соединений ряда адамантана / С. А. Коньков [и др.] // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83, № 5. – С. 377–390.
17. Alsamydai, A. Pharmacological aspects of curcumin: review article / A. Alsamydai, N. Jaber // *International Journal of Pharmacognosy*. – 2018. – Vol. 5, N 6. – P. 313–326. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(6\).313-26](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(6).313-26)
18. Gul, P. Antimicrobial activity of turmeric extract and its potential use in food industry / P. Gul, J. Bakht // *Journal of Food Science and Technology*. – 2015. – Vol. 52, N 4. – P. 2272–2279. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1195-4>
19. Mbese, Z. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers / Z. Mbese, V. Khwaza, B. A. Aderibigbe // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 23. – P. 4386–4409. <https://doi.org/10.3390/molecules24234386>
20. Curcumin From a controversial “panacea” to effective antineoplastic products / D.-B. Xiang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, N 2. – P. e18467. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018467>
21. Effects of Stable Degradation Products of Curcumin on Cancer Cell Proliferation and Inflammation / K. Z. Sanidad [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. 9189–9195. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04343>
22. Chainoglou, E. Health and Diseases: Alzheimer’s Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids / E. Chainoglou, D. Hadjipavlou-Litina // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 6. – P. 1975–2031. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
23. Noorafshan, A. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin / A. Noorafshan, A. E. Soheil // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19, N 11. – P. 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>
24. Prasad, S. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice / S. Prasad, A. K. Tyagi, B. B. Aggarwal // *Cancer Research and Treatment*. – 2014. – Vol. 46, N 1. – P. 2–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>
25. Synthesis, Characterisation, and In Vitro Anticancer Activity of Curcumin Analogues Bearing Pyrazole/Pyrimidine Ring Targeting EGFR Tyrosine Kinase / M. J. Ahsan [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/239354>
26. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Studies of Novel Heterocyclic Derivatives Obtained via Reactions Involving Curcumin / R. Borik [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, N 6. – P. 1398–1416. <https://doi.org/10.3390/molecules23061398>

27. Multicomponent One-pot Synthesis of Substituted 4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] Benzothiazole Curcumin Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation / S. Agarwal [et al.] // *Letters in Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 15, N 10. – P. 863–869. <https://doi.org/10.2174/1570178615666180326161710>
28. Exploring pyrimidine-substituted curcumin analogues: Design, synthesis and effects on EGFR signaling / P. Qiu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, N 17. – P. 5012–5020. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.053>
29. Synergistic effect of fenretinide and curcumin for treatment of non-small cell lung cancer / H. Chen [et al.] // *Cancer Biology & Therapy*. – 2016. – Vol. 17, N 10. – P. 1022–1029. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1219810>
30. Синтез изоксазольных и изотиазольных производных куркумина / Е. А. Акишина [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук*. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 187–191. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-187-191>
31. Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism / Y.-C. He [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 22. – P. 4179–4193. <https://doi.org/10.3390/molecules24224179>
32. Khajeh Dangolani, S. Synthesis of new curcumin-based aminocarbonitrile derivatives incorporating 4H-pyran and 1,4-dihydropyridine heterocycles / S. Khajeh Dangolani, F. Panahi, A. Khalafi-Nezhad // *Molecular Diversity*. – 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10104-3>
33. Shioorkar, M. G. Silica Catalyst Promoted One-Pot Synthesis of 4-[(Dialkylamino)methyl]-1,7-diphenylhepta-1,6-diene-3,5-dione / M. G. Shioorkar, M. B. Ubale // *Asian Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 29, N 6. – P. 1249–1252. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20447>
34. Synthesis of N-Substituted 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones with High Antitumor and Antioxidant Activity / T. Kálai [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 54, N 15. – P. 5414–5421. <https://doi.org/10.1021/jm200353f>
35. Ferrocenyl based pyrazoline derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of their biological properties / A. Burmudžija [et al.] // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6, N 94. – P. 91420–91430. <https://doi.org/10.1039/c6ra18977f>
36. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists / A. V. Kletskov [et al.] // *Natural Product Communications*. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701200130>
37. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives / T. Govindasami [et al.] // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 1, N 3. – P. 71–77. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2011.13012>
38. Bohl, M. Molecular structure and biological activity of steroids / M. Bohl, W. L. Duax. – Boca Raton: CRC Press, 1992. – 483 p.
39. Bryce, A. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor / A. Bryce, C. J. Ryan // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 91, N 1. – P. 101–108. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.275>
40. Vasaitis, T. S. Novel, potent anti-androgens of therapeutic potential: recent advances and promising developments / T. S. Vasaitis, V. C. Njar // *Future Med. Chem.* – 2010. – Vol. 2, N 4. – P. 667–680. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.14>
41. Microwave-promoted and Lewis acid catalysed synthesis of steroidal A- and D-ring fused 4,6-diarylpyridines / M. Dutta [et al.] // *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, N 4. – P. 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.006>
42. Palladium-catalyzed multi-component synthesis of steroidal A- and D-ring fused 5,6-disubstituted pyridines under microwave irradiation / K. Shekarrao [et al.] // *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, N 11. – P. 1126–1133. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.08.002>
43. DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques / A. Ali [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 73. – P. 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.001>
44. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues / B.-L. Zhang [et al.] // *Steroids*. – 2014. – Vol. 80. – P. 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.12.003>
45. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs / L. L. Romero-Hernández [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 143. – P. 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.063>
46. Banday, A. H. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 α -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation / A. H. Banday, S. A. Shameem, S. Jeelani // *Steroids*. – 2014. – Vol. 92. – P. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.004>
47. Synthesis, characterization and antitumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle / J. Cui [et al.] // *Steroids*. – 2015. – Vol. 95. – P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.01.002>
48. Microwave-assisted synthesis of biologically relevant steroidal 17-exo-pyrazol-5 α -ones from a norpregnene precursor by a side-chain elongation/heterocyclization sequence / G. Mótýán [et al.] // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 14. – P. 2589–2596. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.236>
49. Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation / Y. N. Kotovshchikov [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, N 9. – P. 1926–1934. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591896>
50. N-Phthaloylated Chitosan as an Essential Precursor for Controlled Chemical Modifications of Chitosan: Synthesis and Evaluation / K. Kurita [et al.] // *Polymer Journal*. – 2007. – Vol. 39, N 9. – P. 945–952. <https://doi.org/10.1295/polymj.pj2007032>
51. Шагдарова, Б. Ц. Получение алкилированных и ацилированных производных хитозана и исследование их биологических свойств: дис. ... канд. хим. наук: 03.01.06 / Б. Ц. Шагдарова. – М., 2016. – 134 л.
52. New synthetic chitosan hybrids bearing some heterocyclic moieties with potential activity as anticancer and apoptosis inducers / M. M. El-Naggar [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 150. – P. 1323–1330. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.142>
53. Novel heterocyclic chitosan derivatives and their derived nanoparticles: Catalytic and antibacterial properties / A. S. Kritchenkov [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 149. – P. 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.277>

54. New synthetic chitosan derivatives bearing benzenoid/heterocyclic moieties with enhanced antioxidant and antifungal activities / Y. Mi [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2020. – Vol. 249. – P. 116847–116855. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116847>
55. Макаренко, А. В. Синтез карборановых азотсодержащих гетероциклов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.08 / А. В. Макаренко. – М., 2013. – 181 л.
56. Novel bis[(1,2,3-triazolyl)methyl]carborane derivatives via regioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition / V. A. Ol'shevskaya [et al.] // *Polyhedron*. – 2012. – Vol. 42, N 1. – P. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.05.036>
57. Use of carborane carboxylic acids in the synthesis of boronated nitrogen heterocycles / V. A. Ol'shevskaya [et al.] // *Polyhedron*. – 2013. – Vol. 51, N 1. – P. 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.12.035>
58. Synthesis of Polyhedral Borane Cluster Fused Heterocycles via Transition Metal Catalyzed B-H Activation / K. Cao [et al.] // *Molecules*. – Vol. 25, N 2. – P. 391–402. <https://doi.org/10.3390/molecules25020391>
59. Copper catalyzed/mediated direct B-H alkenylation/alkynylation in carboranes / Y. Chen [et al.] // *Science China Chemistry*. – 2019. – Vol. 62, N 1. – P. 74–79. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9388-3>
60. Rhodium(III)-Catalyzed Alkenylation-Annulation of n-closo-Dodecaborate Anions through Double B-H Activation at Room Temperature / Y. Zhang [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Vol. 55, N 50. – P. 15609–15614. <https://doi.org/10.1002/anie.201607867>
61. The closo-dodecaborate dianion fused with oxazoles provides 3D diboraheterocycles with selective antimicrobial activity / Y. Sun [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2018. – Vol. 24, N 41. – P. 10364–10371. <https://doi.org/10.1002/chem.201801602>
62. Родионов, А. Н. Синтез и свойства гетероциклических производных ферроцена: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Н. А. Родионов. – М., 2010. – 150 л.
63. Yong, J. Synthesis of isoxazole moiety containing ferrocene derivatives and preliminarily in vitro anticancer activity / J. Yong, C. Lu, X. Wu // *Medicinal Chemistry Communications*. – 2014. – Vol. 5, N 7. – P. 968–972. <https://doi.org/10.1039/c4md00151f>
64. Синтез сложных эфиров металлоценовых спиртов и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой и 5-ариллизоксазол-3-карбоновых кислот / В. И. Поткин [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2016. – Т. 86, № 2. – С. 310–316.
65. Синтез N'-замещенных производных 5-(4-метилфенил)изоксазол-3-карбогидразонамида / В. И. Поткин [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2016. – Т. 86, № 9. – С. 1495–1502.
66. Ferrocenes as potential chemotherapeutic drugs: Synthesis, cytotoxic activity, reactive oxygen species production and micronucleus assay / W. I. Pérez [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23, N 3. – P. 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.023>
67. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола / А. В. Клецков [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 946–950.
68. Синтез производных акридина, бисакридина и хинолина с 1,2-азольными, пиридиновыми и ферроценовыми фрагментами анионитами / Е. А. Акишина [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук*. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 445–456. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>
69. Kumar, S. S. Synthesis and antimicrobial screening of some novel ferrocenyl derivatives of pyrazole analogues / S. S. Kumar // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 473–478.
70. Design, synthesis and biological evaluation of novel ferrocenepyrazole derivatives containing nitric oxide donors as COX-2 inhibitors for cancer therapy / S.-Z. Ren [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 157. – P. 909–924. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.048>
71. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit / I. Damljanovic [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 1093–1096. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.006>
72. Анфимов, П. М. Активность азоло-адамантанов в отношении вируса гриппа: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.02 / П. М. Анфимов. – СПб., 2011. – 118 л.
73. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*) / Т. М. Гараев [и др.] // *Вопросы вирусологии*. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 16–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>
74. Климочкин, Ю. Н. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы / Ю. Н. Климочкин, В. А. Ширяев, М. В. Леонова // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2015. – Т. 64, № 7. – С. 1473–1496.
75. Synthesis and antiviral activity of new adamantane derivatives / I. K. Moiseev [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2012. – Vol. 45, N 10. – P. 588–592. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>
76. Синтез 3-арилзамещенных пиразол-4-карбоновых кислот / А. В. Лебедев [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2005. – Т. 75, № 5. – С. 829–835.
77. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus / V. V. Zarubaev [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.047>
78. Гаврилов, А. С. Кислотно-катализируемое адамантирование диазолов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / А. С. Гаврилов. – СПб., 2004. – 131 л.
79. Павлов, Д. И. Синтез некоторых азолзамещенных производных адамантана и координационных соединений на их основе / Д. И. Павлов, Т. С. Сухих, А. С. Потапов // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2020. – Т. 69, № 10. – С. 1953–1964.
80. Лысых, Б. А. Синтез 1-адамантилсодержащих гетероциклических соединений на основе реакций 1,3-дигидроадамантана с азолами и их производными и исследование их свойств: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Б. А. Лысых. – Волгоград, 2015. – 194 л.

References

- Lahlou M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, vol. 4, pp. 17–31. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>
- Cridge B. J., Larsen L., Rosengren R. J. Curcumin and its derivatives in breast cancer: Current developments and potential for the treatment of drug-resistant cancers. *Oncology Discovery*, 2013, vol. 1, no. 6, pp. 1–9. <https://doi.org/10.7243/2052-6199-1-6>
- Khor P. Y., Mohd Aluwi M. F. F., Rullah K., Lam K. W. Insights on the synthesis of asymmetric curcumin derivatives and their biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 183, no. 111704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111704>
- Zavarzin I. V., Chertkova V. V., Levina I. S., Chernoburova E. I. Steroids fused to heterocycles at positions 16, 17 of the D-ring. *Russian Chemical Reviews*, 2011, vol. 80, no. 7, pp. 661–682. <https://doi.org/10.1070/rc2011v080n07abeh004169>
- Ibrahim-Ouali M., Dumur F. Recent syntheses of steroidal derivatives containing heterocycles. *Arxivoc*, 2019, no. 1, pp. 304–339. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.988>
- Moniera M., El-Mekabaty A., Abdel-Latif D., Doğru B., Khaled M., Elattar M. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids*, 2019, vol. 154, pp. 108548–108598. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108548>
- Kritchenkov A. S., Skorik Yu. A. Click reactions in chitosan chemistry. *Russian Chemical Bulletin*, 2017, vol. 66, no. 5, pp. 769–781. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1809-5>
- Dikusar E. A., Potkin V. I., Kozlov N. G. *Vanillin benzaldehydes. Synthesis of derivatives, application and biological activity*. Saarbrücken, Deutschland, LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 612 p. (in Russian).
- Gulsia O. Vanillin: One Drug, Many Cures. *Resonance*, 2020, vol. 25, no. 7, pp. 981–986. <https://doi.org/10.1007/s12045-020-1013-z>
- Stockmann P., Gozzi M., Kuhnert R., Sárosi M. B., Hey-Hawkins E. New keys for old locks: carborane-containing drugs as platforms for mechanism-based therapies. *Chemical Society Reviews*, 2019, vol. 48, pp. 3497–3512. <https://doi.org/10.1039/C9CS00197B>
- Babin V. N., Belousov Yu. A., Borisov V. I., Gumenyuk V. V., Nekrasov Yu. S., Ostrovskaya L. A., Sviridova I. K., Sergeeva N. S., Simenel A. A., Snegur L. V. Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses. *Russian Chemical Bulletin*, 2014, vol. 63, no. 11, pp. 2405–2422. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0756-7>
- Snegur L. V., Simenel A. A., Rodionov A. N., Boev V. I. Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications. *Russian Chemical Bulletin*, 2014, vol. 63, no. 1, pp. 26–36. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0390-4>
- Peter S., Aderibigbe B. A. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 19, pp. 3604–3631. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>
- Kolesnik I. A., Dikusar E. A. Heterocycles derivatives of metallocenes. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*, 2017, no. 4, pp. 107–125 (in Russian).
- Nedunchezian K., Aswath N., Thiruppathy M., Thirugnanamurthy S. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016, vol. 10, no. 12, pp. 1–4. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19890.9024>
- Kon'kov S. A., Moiseev I. K., Zemtsova M. N., Bormasheva K. M. Synthesis of heterocyclic systems based on mono- and dicarbonyl adamantane derivatives. *Russian Chemical Reviews*, 2014, vol. 83, no. 5, pp. 377–390. <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n05ABEH004374>
- Alsamydaï A., Jaber N. Pharmacological aspects of curcumin: review article. *International Journal of Pharmacognosy*, 2018, vol. 5, no. 6, pp. 313–326. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(6\).313-26](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(6).313-26)
- Gul P., Bakht J. Antimicrobial activity of turmeric extract and its potential use in food industry. *Journal of Food Science and Technology*, 2015, vol. 52, no. 4, pp. 2272–2279. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1195-4>
- Mbese Z., Khwaza V., Aderibigbe B. A. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 23, pp. 4386–4409. <https://doi.org/10.3390/molecules24234386>
- Xiang D.-B., Zhang K.-Q., Yan Q.-Z., Shi Z., Tuo Q.-H., Lin L.-M., Xia B.-H., Wu P., Liao D.-F., Zeng Y.-L. Curcumin From a controversial “panacea” to effective antineoplastic products. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. e18467. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018467>
- Sanidad K. Z., Zhu J., Wang W., Du Z., Zhang G. Effects of Stable Degradation Products of Curcumin on Cancer Cell Proliferation and Inflammation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, vol. 64, no. 2, pp. 9189–9195. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04343>
- Chainoglou E., Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 6, pp. 1975–2031. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
- Noorafshan A., Soheil A. E. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>
- Prasad S., Tyagi A.K., Aggarwal B. B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*, 2014, vol. 46, no. 1, pp. 2–18. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>
- Ahsan M. J., Khalilullah H., Yasmin S., Jadav S. S., Govindasamy J. Synthesis, Characterisation, and In Vitro Anti-cancer Activity of Curcumin Analogues Bearing Pyrazole/Pyrimidine Ring Targeting EGFR Tyrosine Kinase. *BioMed Research International*, 2013, pp. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/239354>

26. Borik R., Fawzy N., Abu-Bakr S., Aly M. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Studies of Novel Heterocyclic Derivatives Obtained via Reactions Involving Curcumin. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. 1398–1416. <https://doi.org/10.3390/molecules23061398>
27. Agarwal S., Agarwal D. Kr., Gandhi D., Goyal K., Goyal P. Multicomponent One-pot Synthesis of Substituted 4H-pyrimido [2,1-b] [1,3] Benzothiazole Curcumin Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation. *Letters in Organic Chemistry*, 2018, vol. 15, no. 10, pp. 863–869. <https://doi.org/10.2174/1570178615666180326161710>
28. Qiu P., Xu L., Gao L., Zhang M., Wang S., Tong S., Sun Y., Zhang L., Jiang T. Exploring pyrimidine-substituted curcumin analogues: Design, synthesis and effects on EGFR signaling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 21, no. 17, pp. 5012–5020. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.053>
29. Chen H., Chen L., Wang L., Zhou X., Chan J.Y.-W., Li J., Cui G., Lee S. M.-Y. Synergistic effect of fenretinide and curcumin for treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 2016, vol. 17, no. 10, pp. 1022–1029. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1219810>
30. Akishina E. A., Dikusar E. A., Petkevich S. K., Potkin V. I. Synthesis of isoxazole and isothiazole derivatives of curcumin. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 2, pp. 187–191 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-187-191>
31. He Y.-C., He L., Khoshaba R., Lu F.-G., Cai C., Zhou F.-L., Liao D.-F., Cao D. Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 22, pp. 4179–4193. <https://doi.org/10.3390/molecules24224179>
32. Khajeh Dangolani S., Panahi F., Khalafi-Nezhad A. Synthesis of new curcumin-based aminocarbonitrile derivatives incorporating 4H-pyran and 1,4-dihydropyridine heterocycles. *Molecular Diversity*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10104-3>
33. Shioorkar M. G., Ubale M. B. Silica Catalyst Promoted One-Pot Synthesis of 4-[(Dialkylamino)methyl]-1,7-diphenylhepta-1,6-diene-3,5-dione. *Asian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 29, no. 6, pp. 1249–1252. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20447>
34. Kálai T., Kuppasamy M. L., Balog M., Selvendiran K., Rivera B. K., Kuppasamy P., Hideg K. Synthesis of N-Substituted 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones with High Antitumor and Antioxidant Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 54, no. 15, pp. 5414–5421. <https://doi.org/10.1021/jm200353f>
35. Burmudžija A., Ratković Z., Muškinja J., Janković N., Ranković B., Kosanić M., Đorđević S. Ferrocenyl based pyrazoline derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of their biological properties. *RSC Advances*, 2016, vol. 6, no. 94, pp. 91420–91430. <https://doi.org/10.1039/c6ra18977f>
36. Kletskov A. V., Potkin V. I., Dikusar E. A., Zolotar R. M. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists. *Natural Product Communications*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701200130>
37. Govindasami T., Pandey A., Palanivelu N., Pandey A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 1, pp. 71–77. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2011.13012>
38. Bohl M., Duax W. L. *Molecular structure and biological activity of steroids*. Boca Raton, CRC Press, 1992. 483 p.
39. Bryce A., Ryan C. J. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, vol. 91, no. 1, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.275>
40. Vasaitis T. S., Njar V. C. Novel, potent anti-androgens of therapeutic potential: recent advances and promising developments. *Future Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 2, no. 4, pp. 667–680. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.14>
41. Dutta M., Saikia P., Gogoi S., Boruah C. R. Microwave-promoted and Lewis acid catalysed synthesis of steroidal A- and D-ring fused 4,6-diarylpyridines. *Steroids*, 2013, vol. 78, no. 4, pp. 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.006>
42. Shekarrao K., Nath D., Kaishap P. P., Gogoi S., Boruah C. R. Palladium-catalyzed multi-component synthesis of steroidal A- and D-ring fused 5,6-disubstituted pyridines under microwave irradiation. *Steroids*, 2013, vol. 78, no. 11, pp. 1126–1133. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.08.002>
43. Ali A., Asif M., Alam P., Jane Alam M., Asif Sherwani M. Hasan Khan R. Ahmad S., Shamsuzzaman. DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques. *Bioorganic Chemistry*, 2017, vol. 73, pp. 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.001>
44. Zhang B.-L., Song L.-X., Li Y.-F., Li, Y.-L., Guo Y.-Z., Zhang E., Liu H.-M. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues. *Steroids*, 2014, vol. 80, pp. 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.12.003>
45. Romero-Hernández L. L., Merino-Montiel P., Meza-Reyes S., Vega-Baez J. L., López Ó., Padrón J. M., Montiel-Smith S. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 143, pp. 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.063>
46. Banday A. H., Shameem S. A., Jeelani S. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 α -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *Steroids*, 2014, vol. 92, pp. 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.004>
47. Cui J., Liu L., Zhao D., Gan C., Huang X., Xiao Q., Qi B., Yang L., Huang Y. Synthesis, characterization and anti-tumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle. *Steroids*, 2015, vol. 95, pp. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.01.002>
48. Mótýán G., Mérai L., Kiss M.A., Schelz Z., Sinka I., Zupkó I., Frank É. Microwave-assisted synthesis of biologically relevant steroidal 17-exo-pyrazol-5'-ones from a norpregnene precursor by a side-chain elongation/heterocyclization sequence. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 14, pp. 2589–2596. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.236>

49. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Beletskaya I. P., Lukashev N. V. Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation. *Synthesis*, 2018, vol. 50, no. 9, pp. 1926–1934. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591896>
50. Kurita K., Ikeda H., Shimojoh M., Yang J. N-Phthaloylated Chitosan as an Essential Precursor for Controlled Chemical Modifications of Chitosan: Synthesis and Evaluation. *Polymer Journal*, 2007, vol. 39, no. 9, pp. 945–952. <https://doi.org/10.1295/polymj.pj2007032>
51. Shagdarova B. Ts. *Preparation of alkylated and acylated chitosan derivatives and study of their biological properties*. Moscow, 2016. 134 p. (in Russian).
52. El-Naggar M. M., S. A. Haneen D., B. M. Mehany A., Khalil M. T. New synthetic chitosan hybrids bearing some heterocyclic moieties with potential activity as anticancer and apoptosis inducers. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 150, pp. 1323–1330. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.142>
53. Kritchenkov A. S., Egorov A. R., Artemjev A. A., Kritchenkov I. S., Volkovab O. V., Kiprushkina E. I., Zabodalova L. A., Suchkova E. P., Yagafarov N. Z., Tskhovrebov A. G., Kurliukh A. V., Shakola T. V., Khrustalev V. N. Novel heterocyclic chitosan derivatives and their derived nanoparticles: Catalytic and antibacterial properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 149, pp. 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.277>
54. Mi Y., Zhanga J., Chen Y., Sun X., Tan W., Li Q., Guo Z. New synthetic chitosan derivatives bearing benzenoid/heterocyclic moieties with enhanced antioxidant and antifungal activities. *Carbohydrate Polymers*, 2020, vol. 249, pp. 116847–116855. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116847>
55. Makarenkov A. V. *Synthesis of carborane nitrogen-containing heterocycle*. Moscow, 2013. 181 p. (in Russian).
56. Ol'shevskaya V. A., Makarenkov A. V., Kononova E. G., Petrovskii P. V., Verbitskiy E. V., Rusinov G. L., Charushin V. N., Hey-Hawkins E., Kalinin V. N. Novel bis[(1,2,3-triazolyl)methyl]carborane derivatives via regioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition. *Polyhedron*, 2012, vol. 42, no. 1, pp. 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.05.036>
57. Ol'shevskaya V., Makarenkov A., Kononova E., Petrovskii P., Grigoriev M., Kalinin V. Use of carborane carboxylic acids in the synthesis of boronated nitrogen heterocycles. *Polyhedron*, 2013, vol. 51, no. 1, pp. 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.12.035>
58. Cao K., Zhang C.-Y., Xu T.-T., Wu J., Wen X.-Y., Jiang W.-J., Chen M., Yang J. Synthesis of Polyhedral Borane Cluster Fused Heterocycles via Transition Metal Catalyzed B-H Activation. *Molecules*, vol. 25, no. 2, pp. 391–402. <https://doi.org/10.3390/molecules25020391>
59. Chen Y., Au Y. K., Quan Y., Xie Z. Copper catalyzed/mediated direct B–H alkenylation/alkynylation in carboranes. *Science China Chemistry*, 2019, vol. 62, no. 1, pp. 74–79. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9388-3>
60. Zhang Y., Sun Y., Lin F., Liu J., Duttwyler S. Rhodium(III)-Catalyzed Alkenylation-Annulation of n-closo-Dodecaborate Anions through Double B–H Activation at Room Temperature. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, vol. 55, no. 50, pp. 15609–15614. <https://doi.org/10.1002/anie.201607867>
61. Sun Y., Zhang J., Zhang Y., Liu J., van der Veen S., Duttwyler S. The closo-dodecaborate dianion fused with oxazoles provides 3D diboraheterocycles with selective antimicrobial activity. *Chemistry - A European Journal*, 2018, vol. 24, no. 41, pp. 10364–10371. <https://doi.org/10.1002/chem.201801602>
62. Rodionov A. N. *Synthesis and properties of heterocyclic ferrocene derivatives*. Moscow, 2010. 150 p. (in Russian).
63. Yong J., Lu C., Wu X. Synthesis of isoxazole moiety containing ferrocene derivatives and preliminarily in vitro anticancer activity. *Medicinal Chemistry Communications*, 2014, vol. 5, no. 7, pp. 968–972. <https://doi.org/10.1039/c4md00151f>
64. Potkin V. I., Dikuser E. A., Kletskov A. V., Petkevich S. K., Semenova E. A., Kolesnik I. A., Zvereva T. D., Zhukovskaya N. A., Rosentsveig I. B., Levkovskaya G. G., Zolotar R. M. Synthesis of esters of metallocene alcohols and 4,5-dichloroisothiazol-3-carboxylic and 5-arylisoxazole-3-carboxylic acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 2, pp. 338–343. <https://doi.org/10.1134/s1070363216020237>
65. Potkin V. I., Dikuser E. A., Petkevich S. K., Zvereva T. D., Levkovskaya G. G., Rosentsveig I. B. Synthesis of N'-substituted derivatives of 5-(4-methylphenyl)isoxazole-3-carbohydrazonamide. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 9, pp. 2059–2066. <https://doi.org/10.1134/s1070363216090139>
66. Pérez W. I., Soto Y., Ortíz C., Matta J., Meléndez E. Ferrocenes as potential chemotherapeutic drugs: Synthesis, cytotoxic activity, reactive oxygen species production and micronucleus assay. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 23, no. 3, pp. 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.023>
67. Kletskov A. V., Kolesnik I. A., Dikuser E. A., Zhukovskaya N. A., Potkin V. I. Synthesis of new ferrocene derivatives with a 4,5-dichloroisothiazole fragment. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol. 87, no. 6, pp. 1167–1171. <https://doi.org/10.1134/S107036321706010X>
68. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikuser E. A., Alekseev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I. Synthesis of acridine, bisacridine and quinoline derivatives with 1,2-azole, pyridine and ferrocene fragments. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 4, pp. 445–456 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>
69. Kumar S. S. Synthesis and antimicrobial screening of some novel ferrocenyl derivatives of pyrazole analogues. *International journal of research in pharmacy and chemistry*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 473–478.
70. Ren S.-Z., Wang Z.-C., Zhu D., Zhu X.-H., Shen F.-Q., Wu S.-Y., Chen J.-J., Xu Ch., Zhu H.-L. Design, synthesis and biological evaluation of novel ferrocenepyrazole derivatives containing nitric oxide donors as COX-2 inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 157, pp. 909–924. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.048>
71. Damljanovic I., Vukicevic M., Radulovic N., Palic R., Ellmerer E., Ratkovic Z., Joksovic M. D., Vukicevic R. D. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 1093–1096. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.006>

72. Anfimov P. M. *Activity of azolo-adamantanes against influenza virus*. Saint-Petersburg, 2011. 118 p. (in Russian).
73. Garaev T. M., Odnorovov A. I., Kirillova E. S., Burtseva E. I., Finogenova M. P., Mukasheva E. A., Grebennikova T. V. Adamantan derivatives capable of inhibiting the reproduction of a Rimantadine resistant strain of influenza A(H1N1) pdm09 virus (Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae). *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. 16–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>
74. Klimochkin Y. N., Shiryayev V. A., Leonova M. V. Antiviral properties of cage compounds. New prospects. *Russian Chemical Bulletin*, 2015, vol. 64, no. 7, pp. 1473–1496. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1035-y>
75. Moiseev I. K., Kon'kov S. A., Ovchinnikov K. A., Kilyaeva N. M., Bormasheva K. M., Nechaeva O. N., Leonova M. V., Klimochkin Yu. N., Balakhnin S. M., Bormotov N. I., Serova O. A., Belanov E. F. Synthesis and antiviral activity of new adamantane derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, vol. 45, no. 10, pp. 588–592. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>
76. Lebedev A. V., Lebedeva A. B., Sheludyakov V. D., Kovaleva E. A., Ustinova O. L., Kozhevnikov I. B. Synthesis of 3-Substituted Arylpyrazole-4-carboxylic Acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 2005, vol. 75, no. 5, pp. 782–789. <https://doi.org/10.1007/s11176-005-0318-7>
77. Zarubaev V. V., Golod E. L., Anfimov P. M., Shtro A. A., Saraev V. V., Gavrilov A. S., Logvinov A. V., Kiselev O. I. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 18, no. 2, pp. 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.047>
78. Gavrilov A. S. *Acid-catalyzed adamantylation of diazoles*. Saint Petersburg, 2004. 131 p. (in Russian).
79. Pavlov D. I., Sukhikh T. S., Potapov A. S. Synthesis of azolyl-substituted adamantane derivatives and their coordination compound. *Russian Chemical Bulletin*, 2020, vol. 69, no. 10, pp. 1953–1964. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2985-2>
80. Lysykh B. A. *Synthesis of 1-adamantyl-containing heterocyclic compounds based on the reactions of 1,3-dehydroadamantane with azoles and their derivatives and investigation of their properties*. Volgograd, 2015. 194 p. (in Russian).

Информация об авторах

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Evgenij A. Dikusar – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by