

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-40-49>
УДК 544.165



Оригинальная статья / Research article

Синтез *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил- β -кетоамидов и их влияние на ЦНС

И. П. Кодониди, Д. С. Аненко*, Д. И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

*Контактное лицо: Аненко Денис С. E-mail: anencko@gmail.com

ORCID: И. П. Кодониди – <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>; Д. С. Аненко – <https://orcid.org/0000-0003-0566-1134>; Д. И. Поздняков – <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>.

Статья поступила: 18.10.2021

Статья принята в печать: 13.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

Резюме

Введение. Одним из перспективных направлений поиска биологически активных соединений является молекулярное конструирование биологически активных соединений, содержащих заведомо значимый фармакоформный фрагмент. В данной статье в качестве центроида (scaffold) для поиска биологически активных соединений рассматриваются производные фенилуксусной кислоты. Однако особый интерес представляет производное фенилацетамид, его фрагмент входит в строение препарата атенолола. Оптимизация методов синтеза *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил- β -кетоамидов позволит расширить границы молекулярного конструирования и целенаправленного синтеза биологически активных веществ, содержащих в качестве центроида фрагмент фенилуксусной кислоты.

Цель. Оптимизировать методы синтеза *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил- β -кетоамидов и выявить фармакологическое влияние синтезированных соединений на ЦНС.

Материалы и методы. Получение целевых *N*-ацилфенилацетамидов осуществлялось путем взаимодействия 2-фенилацетамида с ангидридами карбоновых кислот в условиях кислотного катализа. Следующим этапом синтеза являлось получение *N*-ацил- β -кетоамидов взаимодействием синтезированных *N*-ацилфенилацетамидов с ангидридами карбоновых кислот в присутствии катализатора трифторида бора диацетата. Строение полученных соединений подтверждено ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопией. Индивидуальность и чистоту полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией. Исследование синтезированных соединений на ЦНС осуществлялось в тестах «УРПИ», «ТЭИ» и «Водный лабиринт Морриса».

Результаты и обсуждение. В результате исследования синтезированы *N*-ацилфенилацетамиды и *N*-ацил- β -кетоамиды. Суть оптимизации методики синтеза *N*-ацилфенилацетамидов является в замене хлорной 65 % на концентрированную серную кислоту. В ¹H ЯМР-спектрах, подтверждающих структуры синтезированных соединений выявлены важные характерные признаки для *N*-ацетил-3-оксо-2-фенилпентанамида (VI) и *N*-ацетил-3-оксо-2-фенилгексанамида (VIII), содержащие хиральный центр. Полученные вещества обладают выраженным влиянием на ЦНС, их ноотропная активность заключается в уменьшении выраженности сенсомоторных нарушений у животных. В результате исследования выявлены соединения-лидеры, превосходящие действие препарата сравнения пирасетам.

Заключение. Осуществлённое исследование подтверждает целесообразность поиска высокоэффективных и безопасных ноотропных средств в ряду ацилированных производных амида фенилуксусной кислоты.

Ключевые слова: *N*-ацилфенилацетамиды, *N*-ацил- β -кетоамиды, пиримидин-4(1*H*)-оны, ноотропная активность, хиральный центр, диастеротопные протоны, пирасетам

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. П. Кодониди осуществил дизайн исследования и обсуждение синтетического эксперимента. Д. С. Аненко синтезировал соединения и подтвердил строение синтезированных структур. Д. И. Поздняков изучил фармакологическое действие исследуемых веществ на ЦНС. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Кодониди И. П., Аненко Д. С., Поздняков Д. И. Синтез *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил- β -кетоамидов и их влияние на ЦНС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):40–49. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-40-49>

Synthesis and Action of *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl- β -ketoamides on the Central Nervous System

Ivan P. Kodonidi, Denis S. Anenko*, Dmitriy I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinina av., Pyatigorsk, 357532, Russia

*Corresponding author: Denis S. Anenko. E-mail: anencko@gmail.com

ORCID: Ivan P. Kodonidi – <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>; Denis S. Anenko – <https://orcid.org/0000-0003-0566-1134>; Dmitriy I. Pozdnyakov – <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>.

Received: 18.10.2021

Revised: 13.01.2022

Published: 25.02.2022

Abstract

Introduction. One of the most promising directions in the search for biologically active compounds is the molecular design of biologically active compounds containing a known pharmacophore fragment. In this article, phenylacetic acid derivatives are considered as a scaffold for the search for biologically active compounds. However, the phenylacetamide derivative is of particular interest, its fragment is included in the structure of the atenolol drug. Optimization of methods for the synthesis of *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl- β -ketoamides will expand the boundaries of molecular design and targeted synthesis of biologically active substances containing a phenylacetic acid fragment as a centroid.

© Кодониди И. П., Аненко Д. С., Поздняков Д. И., 2022

© Kodonidi I. P., Anenko D. S., Pozdnyakov D. I., 2022

Aim. Obtain *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl- β -ketoamides, optimize the synthesis and isolation methods, and establish the degree of manifestation of the psychotropic activity of the compounds.

Materials and methods. Obtaining the target *N*-acylphenylacetamides was carried out by the interaction of 2-phenylacetamide with carboxylic acid anhydrides under conditions of acid catalysis. The next stage of the synthesis was the preparation of *N*-acyl- β -ketoamides by the interaction of the synthesized *N*-acylphenylacetamides with carboxylic acid anhydrides in the proposed catalyst for boron trifluoride diacetate. The structure of the compounds was confirmed by IR, ^1H NMR spectrometry. The individuality and purity of the obtained compounds were monitored by thin layer chromatography. The study of the synthesized compounds on the central nervous system was carried out in the tests "Conditioned reflex of passive avoidance – CPAR", "Extrapolation escape (ETI)", "Morris water maze" and "Beam Walking".

Results and discussion. As a result of the research, *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl- β -ketoamides were synthesized. The essence of the optimization of the procedure for the synthesis of *N*-acylphenylacetamides is to replace chloric 65 % with concentrated sulfuric acid. The ^1H NMR spectra confirming the structures of the synthesized compounds revealed important characteristic features for *N*-acetyl-3-oxo-2-phenylpentanamide (**VI**) and *N*-acetyl-3-oxo-2-phenylhexanamide (**VIII**) containing a chiral center. The resulting substances have a pronounced effect on the central nervous system, their nootropic activity is to reduce the severity of sensorimotor disorders in animals. As a result of the study, the leading compounds were identified, superior to the effect of the reference drug piracetam.

Conclusion. The carried out research confirms the expediency of searching for highly effective and safe nootropic agents in the series of acylated derivatives of phenylacetic acid amide.

Keywords: *N*-acylphenylacetamides, *N*-acyl- β -ketoamides, pyrimidin-4(1*H*)-one, nootropic activity, chiral center, diastereotopic protons, piracetam

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ivan P. Kodonidi carried out the study design and discussion of the synthetic experiment. Denis S. Anenko synthesized compounds and established the structure of structures. Dmitriy I. Pozdnyakov made an assessment of the pharmacological activity of the investigated substances on the central nervous system. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

For citation: Kodonidi I. P., Anenko D. S., Pozdnyakov D. I. Synthesis and action of *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl- β -ketoamides on the central nervous system. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-40-49>

СОКРАЩЕНИЯ

ЦНС – центральная нервная система; УРПИ – условная реакция пассивного избегания; ТЭИ – тест экстраполяционного избегания; ИК-спектр – инфракрасный спектр; ^1H ЯМР-спектр – спектр протонного магнитного резонанса; группа ЛО – группа ложноперирированных животных; группа НК – группа негативного контроля; $M \pm SEM$ – среднее арифметическое значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения; MW – молекулярная масса; MLOGP/WLOGP/XLOGP – алгоритмы расчета логарифма коэффициента н-октанол – вода; NHD – количество доноров водородной связи; NHA – количество акцепторов водородной связи; TPSA – площадь полярной поверхности; NA – количество атомов; NRB – количество вращающихся связей; MR – молекулярная рефракция; NG – количество гетероатомов; NR – количество колец; NCA – количество углеродных атомов.

ВВЕДЕНИЕ

Известен ряд лекарственных средств, содержащих субструктурным фрагментом фенилуксусную кислоту, являющуюся перспективным центроидом для конструирования биологически активных соединений [1]. Особый интерес для наших исследований

представляет амид фенилуксусной кислоты, который входит в виде субструктуры в строение препарата атенолола [2] и, обладая значительной гидрофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [3]. Можно предположить, что для *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил- β -кетоамидов, будет характерно увеличение липофильных свойств вследствие снижения полярности молекул. Это должно привести к улучшению прохождения через ГЭБ и проявлению более выраженного влияния на ЦНС. *N*-ацилфенилацетамиды и *N*-ацил- β -кетоамиды используются в синтезе труднодоступных производных пиридин-4(1*H*)-онов, обладающих церебропротекторной [4], противовоспалительной [5] и другими видами биологической активности [6–9]. Соответственно представлялось интересным предположить их влияние на центральную нервную систему, а также выявить ноотропные и церебропротекторные свойства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прогностическая часть

Молекулярные дескрипторы правил лекарственного подобия Липински, Ghose, Veber, Egan и Muegge были рассчитаны посредством веб-сервиса SwissADME.

Синтетическая часть

Чистоту полученных веществ подтверждали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil. В качестве подвижной фазы использовали хроматографическую систему *n*-бутанол – уксусная кислота – вода 4:1:2. Пятна веществ детектировали в УФ-свете. Определение температуры плавления проводили на приборе ПТП(М) ТУ 92-891. УФ-спектры фиксировали на приборе СФ-2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», Россия), растворитель этанол. ИК-спектры регистрировали на приборе ИК-Фурье спектрометре ФСМ 1201 в виде суспензии в вазелиновом масле, спектры ^1H ЯМР – на приборе Bruker с рабочей частотой 400 МГц в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта.

Общая методика синтеза

N-ацилфенилацетамидов (I–IV)

13,5 г (0,1 моль) 2-фенилацетамида растворяли в 0,2 моль соответствующего ангидрида при медленном добавлении в течение 2 минут по каплям концентрированной серной кислоты и нагревали в течение 1,5–2 часов при температуре 70–80 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой 3 раза и сушили. Очищенный продукт получали перекристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира в соотношении 9:1.

N-ацетил-2-фенилацетамид (I)

Белые кристаллы. Выход: 87 %. Т. пл. 127–129 °С. Растворим в бензоле, малорастворим в петролейном эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 203. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1727. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в $\text{DMSO}-d_6$: 2,17 (с, 3H, CH_3); 3,76 (с, 2H, CH_2); 7,23–7,37 (м, 5H, Ar); 10,82 (с, 1H, NH). R_f 0,79.

N-(2-фенилацетил)пропанамид (II)

Белые кристаллы. Выход: 84 %. Т. пл. 135–137 °С. Растворим в бензоле, малорастворим в петролейном эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 203. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1730. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в CDCl_3 : 1,14–1,18 (т, 3H, CH_3); 2,69–2,75 (кв, 2H, CH_2); 3,87 (с, 2H, CH_2); 7,28–7,39 (м, 5H, Ar); 8,66 (с, 1H, NH). R_f 0,81.

N-(2-фенилацетил)бутанамид (III)

Белые кристаллы. Выход: 80 %. Т. пл. 121–123 °С. Растворим в бензоле, малорастворим в петролейном эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 203. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3253, 1727. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в $\text{DMSO}-d_6$: 0,85–0,88 (т, 3H, CH_3); 1,48–1,57 (секст, 2H, CH_2); 2,44–2,48 (т, 2H, CH_2); 3,80 (с, 2H, CH_2); 7,22–7,33 (м, 5H, Ar); 10,76 (с, 1H, NH). R_f 0,86.

2-метил-*N*-(2-фенилацетил)пропанамид (IV)

Белые кристаллы. Выход: 66 %. Т. пл. 118–120 °С. Растворим в бензоле, малорастворим в петролейном эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 203. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3267, 1730. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в $\text{DMSO}-d_6$: 1,03–1,05 (д, 6H, CH_3); 2,78–2,85 (дк, 3H, CH_3); 3,86 (с, 2H, CH_2); 7,22–7,33 (м, 5H, Ar); 10,73 (с, 1H, NH). R_f 0,88.

Методика синтеза

N-ацетил-3-оксо-2-фенилбутанамид (V)

К суспензии 13,5 г (0,1 моль) 2-фенилацетамида в 37,8 мл (0,4 моль) этанового ангидрида прикапывают 39,4 мл (0,283 моль) диацетат трифторида бора. Реакционную смесь выдерживают два дня и на третьи сутки выделяют целевой продукт раствором ацетата натрия, приготовленного в соотношении 13,6 г (0,1 моль) вещества на 34 мл воды. Перекристаллизация осуществляется в маточном растворе при 70 °С.

N-ацетил-3-оксо-2-фенилбутанамид (V)

Белые кристаллы. Выход: 69 %. Т. пл.: 117–119 °С. Растворим в хлороформе, этаноле, диэтиловом эфире и воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 203. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1740, 1700, 3217. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в $\text{DMSO}-d_6$: 2,08 (с, 3H, CH_3); 2,11 (с, 3H, CH_3); 5,43 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{хир.}}$); 7,24–7,39 (м, 5H, Ar); 10,99 (с, 1H, NH). R_f 0,79.

Общая методика синтеза

N-ацил- β -кетоамидов (V–IX)

К суспензии 0,1 моль *N*-ацилфенилацетамида в 0,4 моль соответствующего ангидрида прикапывают 39,4 мл (0,283 моль) диацетат трифторида бора. Реакционную смесь выдерживают в течение двух суток. На третий день при интенсивном перемешивании прикапывают раствор 3-водного ацетата натрия, приготовленного в соотношении: 13,6 г (0,1 моль) вещества на 34 мл воды. Смесь греют при 70–80 °С на водяной бане до полного растворения и оставляют в холодильнике. На следующий день образуются кристаллы соединений. Вещества фильтруют, высушивают и очищают перекристаллизацией из изооктана.

N-ацетил-3-оксо-2-фенилпентанамид (VI)

Белые с кремоватым оттенком кристаллы. Выход: 55 %. Т. пл.: 105–107 °С. Растворим в хлороформе, этаноле, диэтиловом эфире, малорастворим в воде. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 207, 267. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1748, 1701, 3214. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в $\text{DMSO}-d_6$: 0,88–0,93 (т, 3H, CH_3); 2,15 (с, 3H, CH_3); 2,28–2,48 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{метил.}}$); 2,57–2,70 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{метил.}}$); 5,48 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{хир.}}$); 7,26–7,44 (м, 5H, Ar); 11,02 (с, 1H, NH). R_f 0,80.

3-оксо-2-фенил-N-пропаноилбутанамид (VII)

Белые кристаллы. Выход: 61 %. Т. пл.: 53–55 °С. Растворим в хлороформе, этаноле, диэтиловом эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, $\lambda_{\max}$, нм: 208, 265. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1745, 1702, 3267. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в DMSO-*d*₆: 0,97–1,01 (т, 3H, CH₃); 2,10 (с, 3H, CH₃); 2,40–2,46 (к, 2H, CH₂); 5,49 (с, 1H, CH_{хир.}), 7,25–7,40 (м, 5H, Ar); 10,96 (с, 1H, NH). R_f 0,82.

N-ацетил-3-оксо-2-фенилгексанамид (VIII)

Белые кристаллы. Выход: 66 %. Т. пл.: 79–81 °С. Растворим в хлороформе, этаноле, диэтиловом эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, $\lambda_{\max}$, нм: 207, 267. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1741, 1700, 3208. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в DMSO-*d*₆: 0,70–0,74 (т, 3H, CH₃); 1,37–1,43 (м, 2H, CH₂); 2,11 (с, 3H, CH₃); 2,25–2,33 (м, 1H, CH_{метилен.}); 2,53–2,61 (м, 1H, CH_{метилен.}); 5,43 (с, 1H, CH_{хир.}); 7,23–7,39 (м, 5H, Ar); 10,98 (с, 1H, NH). R_f 0,81.

N-бутаноил-3-оксо-2-фенилбутанамид (IX)

Белые кристаллы. Выход: 31 %. Т. пл.: 96–98 °С. Растворим в хлороформе, этаноле, диэтиловом эфире, практически нерастворим в воде. УФ-спектр, $\lambda_{\max}$, нм: 208, 265. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1750, 1709, 3273. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц), δ , м.д. в DMSO-*d*₆: 0,85–0,89 (т, 3H, CH₃); 1,49–1,57 (м, 2H, CH₂); 2,84–2,83 (м, 2H, CH₂); 2,28–2,44 (м, 1H, CH_{метилен.}); 2,50–2,66 (м, 1H, CH_{метилен.}); 5,47 (с, 1H, CH_{хир.}); 7,27–7,43 (м, 5H, Ar); 11,02 (с, 1H, NH). R_f 0,83.

Фармакологическая часть

Исследование выполнено на крысах-самцах линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Перманентную фокальную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, внутривенно) [10].

Были сформированы следующие экспериментальные группы: ложнопериованные животные (ЛО, *n* = 10), группа животных негативного контроля (НК) – с модельной патологией, но лишенная фармакологической поддержки (*n* = 10), группы крыс, которым вводили изучаемые соединения и препарат сравнения (*n* = 10 каждая группа).

Исследуемые объекты и препарат сравнения пираретам [11, 12] вводили интрагастрально в дозе 25 мг/мг и 250 мг/кг соответственно непосредственно после пробуждения животных и далее ежедневно на протяжении 3-х дней. По истечении 3-х суток

постишемического периода осуществляли оценку поведенческой активности животных в тестах «условный рефлекс пассивного избегания», «тест экстраполяционного избегания» и «водный лабиринт Морриса», дополнительно у крыс оценивали изменение сенсомоторного дефицита в тесте «Beam walking».

Тест «Условный рефлекс пассивного избегания – УРПИ» [13]

Установка состояла из 2-х смежных отсеков. Первый отсек – освещенный, а вторая секция – затемненная габаритами 15 × 15 см, снабженная электростимулирующей подложкой и соединенная с освещенной камерой лазом. Процедура тестирования: животное помещали на середину освещенной камеры, хвостом к темному отсеку и в течение 2 минут регистрировали латентный период первого захода в темный отсек, где животное получало электрошоковое раздражение (3 импульса мощностью 40 В). Перед воспроизведением ишемии головного мозга животных обучали процедуре тестирования в течении 3-х дней. Животных, не выработавших устойчивый рефлекс, исключали из эксперимента.

Тест «Экстраполяционного избегания (ТЭИ)» [13]

Экспериментальная установка представляла собой полимерный цилиндр Н, в центре цилиндра закреплен внутренний акриловый цилиндр, нижний край которого погружен в воду на глубину 2,5 см.

Процедура тестирования: животное помещали во внутренний цилиндр и регистрировали латентное время выполнения задачи (подныривание, избегание) в течение 2 минут. Перед воспроизведением ишемии головного мозга животных обучали процедуре тестирования в течении 3-х дней. Животных, не выработавших устойчивый рефлекс, исключали из эксперимента.

Тест «Водный лабиринт Морриса» [13]

Установка Водный лабиринт Морриса, предназначена для оценки сохранности памятного следа у животных и представляет собой арену с подвижной площадкой, заполненной подкрашенной водой [Установка НПК «Открытая наука», Россия]. При проведении исследования установка заполнялась до уровня 50 см. До моделирования ишемии головного мозга крыс обучали процедуре тестирования: в течении 120 сек. животными предоставлялась возможность самостоятельно найти площадку, при условии невыполнения задачи крыс перемещали на площадку на 10 сек. после чего тестирование повторяли. Животные, повторно не выполнившие задачу, исключались из эксперимента. После воспроизведения ишемии головного мозга в аналогичных условиях тест повторяли, при этом оцениваемым параметром служил латентный период достижения площадки в сек.

Тест «Beam Walking» [14]

Оценку сенсомоторного дефицита проводили на установке «Beam Walking» (НПК «Открытая наука», Россия). Установка представляла собой сужающуюся дорожку длиной 165 см. с бортами для фиксации падения конечностей животных и темной камерой в конце дорожки. Точка старта животных освещалась ярким светом, мотивируя животное двигаться к конечной цели – темной камере. Предварительно (до моделирования ишемии) животных обучали процедуре тестирования на протяжении 4 дней. После чего животных подвергали повторному тестированию с определением степени сенсомоторного дефицита, при этом регистрировалось число полных постановок конечностей на борт и количество соскальзываний. Сенсомоторный дефицит рассчитывали по формуле:

Сенсомоторный дефицит, % = (число полных

постановок конечностей на борт × 1 +

число соскальзываний × 0,5) / общее число шагов.

Результаты эксперимента обрабатывали методами вариационной статистики с применением прикладного программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Полученные данные выражали в виде $M \pm SEM$ [15]. Сравнение групп средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post hoc тестом Ньюмена – Кеулса. Различия считались статистически значимыми при ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогностическая часть

С целью выявления возможности использования прогнозируемых структур в качестве активной фармацевтической субстанции осуществлен анализ их молекулярных дескрипторов, полученных посредством веб-сервиса SwissADME. В таблице 1 приведены молекулярные дескрипторы, описывающие *N*-ацилфе-

нилацетамиды и *N*-ацил-β-кетоамиды согласно правилам Липински, Ghose, Veber, Egan и Muegge.

Согласно результатам, приведенным в таблице 1, практически все *N*-ацилфенилацетамиды и *N*-ацил-β-кетоамиды характеризуются высокой степенью лекарствовоподобия, так как соответствуют правилам Липински, Ghose, Veber, Egan и Muegge. Вещества I и II не соответствуют правилу Muegge по критерию молекулярной массы, так как согласно ему, она не должна быть меньше 200 г/моль.

Анализ значений коэффициента распределения н-октанол – вода (таблица 1), характеризующий липофильные свойства молекулы, позволил подтвердить наши предположения об увеличении липофильности всех прогнозируемых соединений.

Синтетическая часть

Синтез *N*-ацилфенилацетамидов осуществлялся взаимодействием 2-фенилацетамида с ангидридами карбоновых кислот [16–18] (рисунок 1).

С целью оптимизации методики синтеза *N*-ацилфенилацетамидов [18] в условиях кислотного катализа анализировались выходы целевых соединений с использованием промышленной хлорной 65 % и концентрированной серной кислот. В результате исследования выявлено, что применение серной кислоты приводит к значительному увеличению выхода *N*-ацилфенилацетамидов.

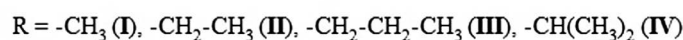
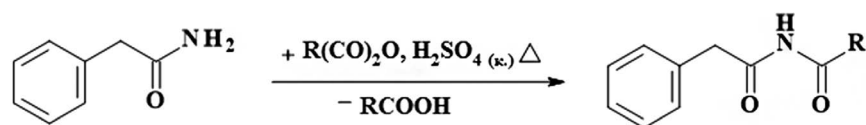
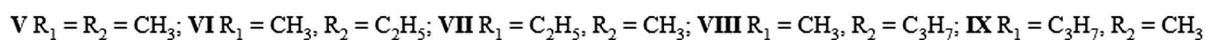
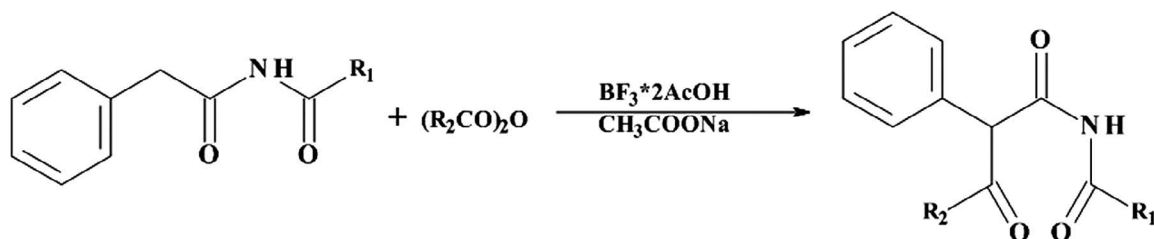
Стоит заметить, что выход 2-метил-*N*-(2-фенилацетил)пропанамида (IV) 66 % значительно меньше в сравнении с другими продуктами (выход более 80 %). Этот факт можно объяснить снижением реакционной способности изомасляного ангидрида вследствие его пространственного строения.

Классическим способом получения *N*-ацил-β-кетоамидов V–IX является взаимодействие *N*-ацилфенилацетамидов I–IV и ангидридов карбоновых кислот с использованием в качестве катализатора диацетат трифторида бора (рисунок 2). Реакция основана на *C*-ацилировании по α-кислотному центру соответствующих *N*-ацилфенилацетамидов [19].

Таблица 1. Молекулярные дескрипторы *N*-ацилфенилацетамидов и *N*-ацил-β-кетоамидов, характеризующие лекарствовоподобие

Table 1. Molecular descriptors of *N*-acylphenylacetamides and *N*-acyl-β-ketoamides characterizing druglikeness

Вещество Compound	MW	MLOGP/ WLOGP/XLOGP	NHD	NHA	TPSA	NA	NRB	MR	NG	NR	NCA
I	177	1.7/0.8/0.8	1	2	46.1	24	4	49.0	3	1	10
II	191	2.0/1.2/1.3	1	2	46.1	27	5	53.8	3	1	11
III	205	2.3/1.6/1.7	1	2	46.1	30	6	58.6	3	1	12
IV	205	2.3/1.5/1.9	1	2	46.1	30	5	58.6	3	1	12
V	219	1.3/1.0/0.8	1	3	63.2	29	5	58.8	4	1	12
VI	233	1.6/1.4/1.3	1	3	63.2	32	6	63.6	4	1	13
VII	233	1.6/1.4/1.3	1	3	63.2	32	6	63.6	4	1	13
VIII	247	1.9/1.8/1.7	1	3	63.2	35	7	68.4	4	1	14
IX	247	1.9/1.8/1.7	1	3	63.2	35	7	68.4	4	1	14
Атенолол Atenolol	266	0.7/0.4/0.2	3	4	84.5	41	8	73.6	5	1	14

Рисунок 1. Синтез *N*-ацилфенилацетамидовFigure 1. Synthesis of *N*-acylphenylacetamidesРисунок 2. Синтез *N*-ацил-β-кетоамидовFigure 2. Synthesis of *N*-acyl-β-ketoamides

В данной реакции в качестве ацилирующего реагента *N*-(2-фенилацетил)бутанамида (III) используется достаточно активный уксусный ангидрид, однако выход соединения IX (31 %) значительно снижен в сравнении с выходами других *N*-ацил-β-кетоамидов (55–69 %). Вероятно, это связано со стерическими затруднениями, вызванными объемным и достаточно конформационно подвижным пропиловым фрагментом исходного *N*-(2-фенилацетил)бутанамида.

Как известно, присутствие в молекулах хирального центра приводит к появлению диастереотопных групп, то есть протоны метиленовой группы в ЯМР-спектрах оказываются магнитно-неэквивалентными [20–23].

В ходе подтверждения строения *N*-ацил-β-кетоамидов у соединений VI и VIII было установлено влияние окружения асимметрического атома углерода на протоны прохирального центра метиленовой группы карбонильного фрагмента. Эти протоны оказываются магнитно-неэквивалентными и обнаруживаются в спектре соединений VI в области 2,28–2,48 и 2,57–2,70 м.д. и VIII в области 2,25–2,33 и 2,53–2,61 м.д. в виде двух мультиплетов. Сигнал протона, связанного с асимметрическим углеродным атомом, наблюдается в виде однопотонного синглета при 5,48 (VI) и 5,43 м.д. (VIII).

Фармакологическая часть

Сенсомоторный дефицит у НК группы животных в 3,6 раза ($p < 0,05$) превосходил аналогичный у ЛО животных (рисунок 3). На фоне введения пираретама в

сравнении с НК группой крыс было отмечено уменьшение выраженности сенсомоторных нарушений у животных на 31,0 % ($p < 0,05$). При применении исследуемых соединений также наблюдалось снижение (относительно НК группы животных) сенсомоторного дефицита у крыс: IX – на 25,1 % ($p < 0,05$), VIII – на 20,3 % ($p < 0,05$), VI – на 33,8 % ($p < 0,05$), III – 27,6 % ($p < 0,05$) и I – на 37,2 % ($p < 0,05$) соответственно. В тоже время введение животным соединений VII, V, II и IV значимого влияния на изменение сенсомоторных реакций у ишемизированных крыс не оказало.

Соединения I и VI превосходят препарат сравнения по степени воздействия на процессы восстановления структурно-функциональной целостности ишемизированных нейронов соматосенсорной коры.

Из теста «УРПИ» следует, что применение соединений VI и IX показало такой же результат латентного времени захода, что и пираретам (рисунок 4).

При анализе поведения ишемизированных животных в тесте «ТЭИ» [11] (рисунок 5) было установлено, что большинство соединений превосходят препарат сравнения по способности снижения латентного времени «избегания», а применение веществ I, II и VI оказало наиболее выраженный эффект (см. рисунок 5).

В тесте «водный лабиринт Морриса» [12] (рисунок 6) соединения, применение которых привело к наиболее выраженному уменьшению времени поиска площадки по сравнению с референтным препаратом, оказались VII и IX (см. рисунок 6).

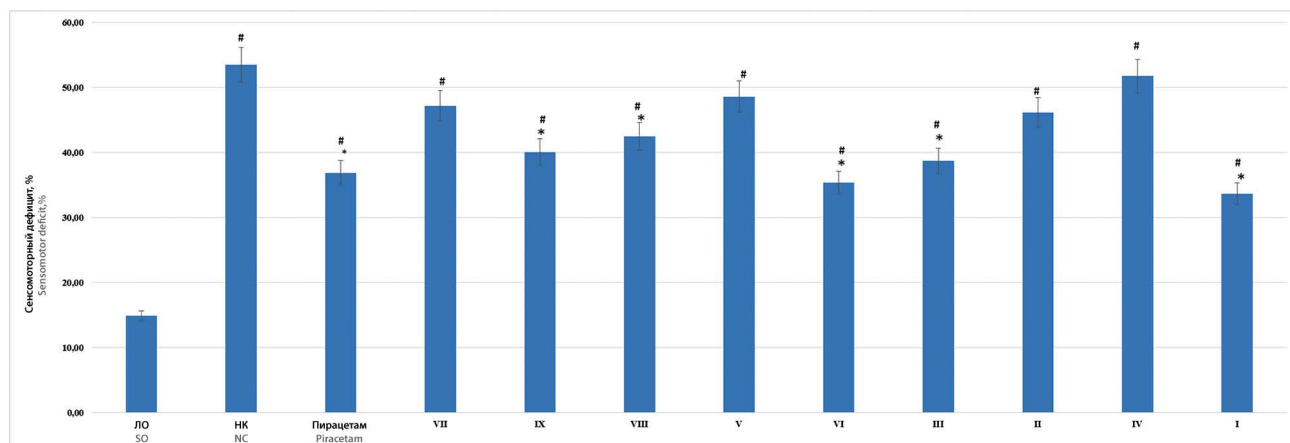


Рисунок 3. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на изменение сенсомоторного дефицита у животных в условиях фокальной ишемии головного мозга.

Обозначение: ЛО – группа ложнооперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля; Пирацетам – группа животных, получавшая пирацетам; VII – группа животных, получавшая VII; IX – группа животных, получавшая IX; VIII – группа животных, получавшая VIII; V – группа животных, получавшая V; VI – группа животных, получавшая VI; III – группа животных, получавшая III; II – группа животных, получавшая II; IV – группа животных, получавшая IV; I – группа животных, получавшая I; # – статистически значимо относительно ЛО животных [критерий Ньюмена – Кеулса, ($p < 0,05$)]

Figure 3. Influence of the studied compounds and drugs on the change in sensorimotor deficit in animals under conditions of focal cerebral ischemia.

Note: SO – group of sham-operated animals; NC – group of negative control rats; Piracetam – group of animals receiving piracetam; VII – group of animals receiving VII; IX – group of animals receiving IX; VIII – group of animals receiving VIII; V – group of animals receiving V; VI – group of animals receiving VI; III – group of animals receiving III; II – group of animals receiving II; IV – group of animals receiving IV; I – group of animals receiving I; # – statistically significant relative to LO animals [Newman – Keuls test, ($p < 0.05$)]

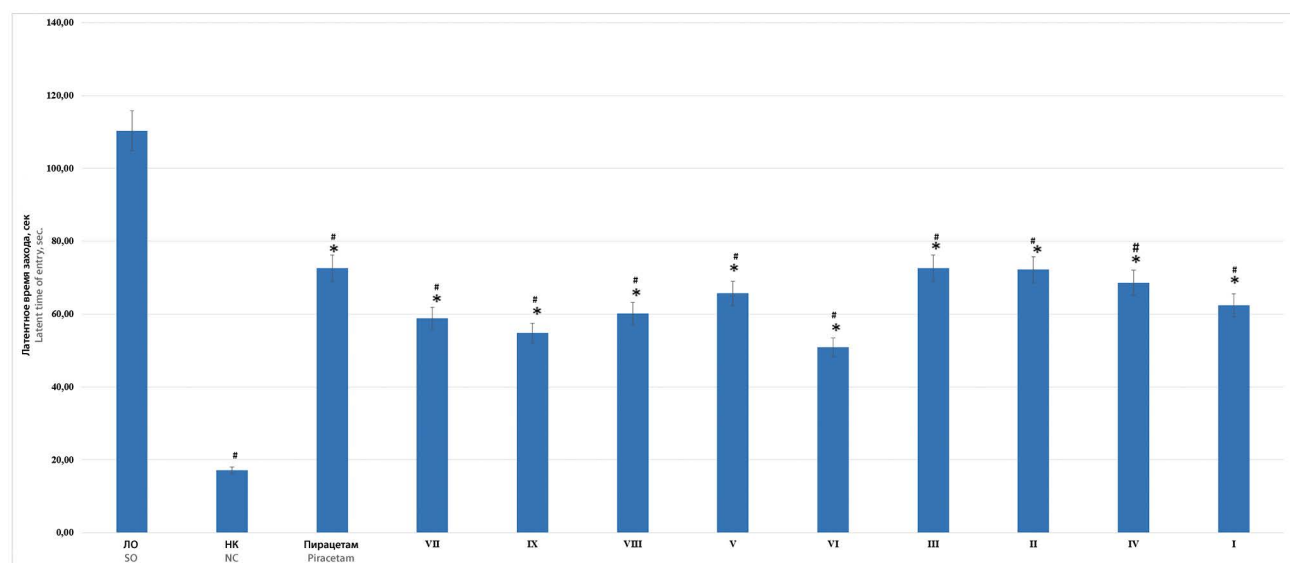


Рисунок 4. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на изменение поведенческих реакций у крыс в тесте «УРПИ».

Обозначение: ЛО – группа ложнооперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля; Пирацетам – группа животных, получавшая пирацетам; VII – группа животных, получавшая VII; IX – группа животных, получавшая IX; VIII – группа животных, получавшая VIII; V – группа животных, получавшая V; VI – группа животных, получавшая VI; III – группа животных, получавшая III; II – группа животных, получавшая II; IV – группа животных, получавшая IV; I – группа животных, получавшая I; # – статистически значимо относительно ЛО животных [критерий Ньюмена – Кеулса, ($p < 0,05$)]

Figure 4. Influence of the studied compounds and reference drugs on the change in behavioral reactions in rats in the "Passive avoidance reaction" test.

Note: SO – group of sham-operated animals; NC – group of negative control rats; Piracetam – group of animals receiving piracetam; VII – group of animals receiving VII; IX – group of animals receiving IX; VIII – group of animals receiving VIII; V – group of animals receiving V; VI – group of animals receiving VI; III – group of animals receiving III; II – group of animals receiving II; IV – group of animals receiving IV; I – group of animals receiving I; # – statistically significant relative to LO animals [Newman – Keuls test, ($p < 0.05$)]

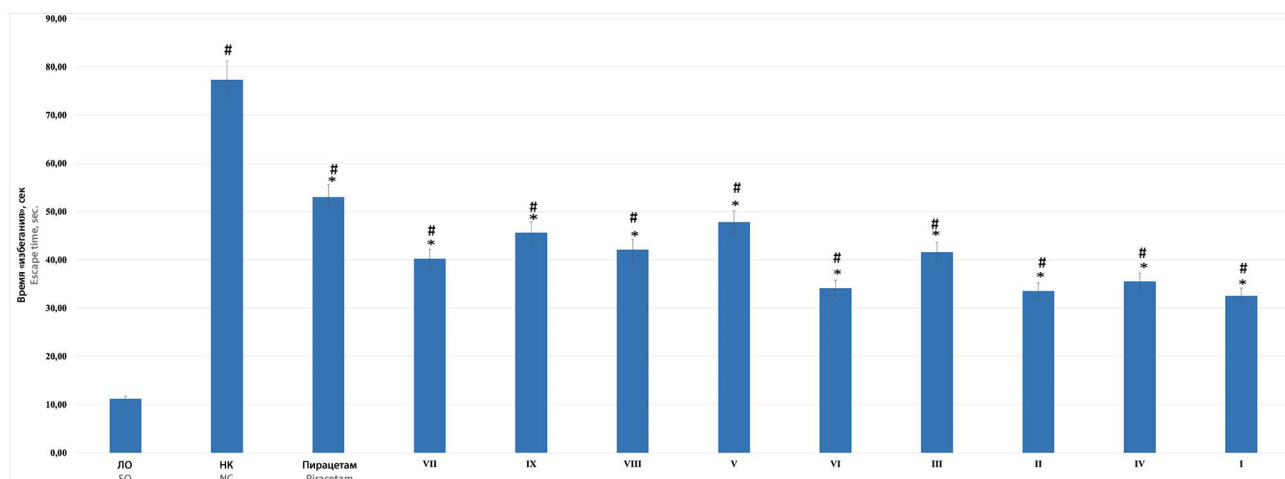


Рисунок 5. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на изменение поведенческих реакций у крыс в тесте «ТЭИ».

Обозначение: ЛО – группа ложнооперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля; Пирацетам – группа животных, получавшая пирацетам; VII – группа животных, получавшая VII; IX – группа животных, получавшая IX; VIII – группа животных, получавшая VIII; V – группа животных, получавшая V; VI – группа животных, получавшая VI; III – группа животных, получавшая III; II – группа животных, получавшая II; IV – группа животных, получавшая IV; I – группа животных, получавшая I; # – статистически значимо относительно ЛО животных [критерий Ньюмена – Кеулса, ($p < 0,05$)]

Figure 5. Influence of the investigated compounds and reference drugs on the change in behavioral reactions in rats in the "Extrapolation escape" test.

Note: SO – group of sham-operated animals; NC – group of negative control rats; Piracetam – group of animals receiving piracetam; VII – group of animals receiving VII; IX – group of animals receiving IX; VIII – group of animals receiving VIII; V – group of animals receiving V; VI – group of animals receiving VI; III – group of animals receiving III; II – group of animals receiving II; IV – group of animals receiving IV; I – group of animals receiving I; # – statistically significant relative to LO animals [Newman – Keuls test, ($p < 0.05$)]

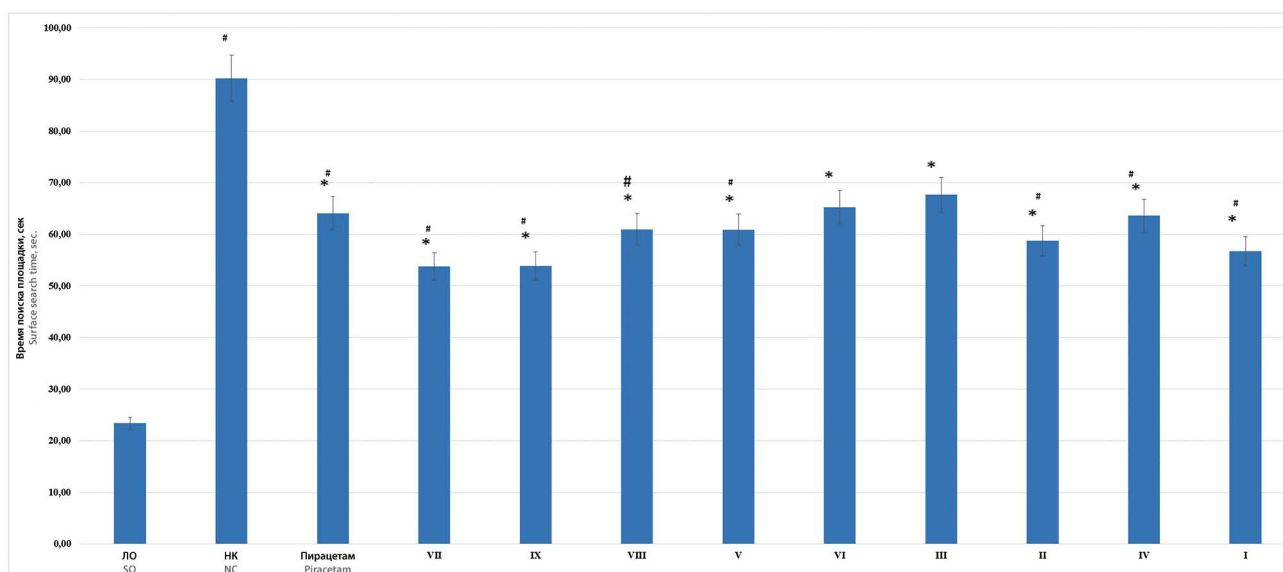


Рисунок 6. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на изменение поведенческих реакций у крыс в тесте «водный лабиринт Морриса».

Обозначение: ЛО – группа ложнооперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля; Пирацетам – группа животных, получавшая пирацетам; VII – группа животных, получавшая VII; IX – группа животных, получавшая IX; VIII – группа животных, получавшая VIII; V – группа животных, получавшая V; VI – группа животных, получавшая VI; III – группа животных, получавшая III; II – группа животных, получавшая II; IV – группа животных, получавшая IV; I – группа животных, получавшая I; # – статистически значимо относительно ЛО животных [критерий Ньюмена – Кеулса, ($p < 0,05$)]

Figure 6. Influence of the studied compounds and reference drugs on the change in behavioral reactions in rats in the "Morris water maze" test.

Note: SO – group of sham-operated animals; NC – group of negative control rats; Piracetam – group of animals receiving piracetam; VII – group of animals receiving VII; IX – group of animals receiving IX; VIII – group of animals receiving VIII; V – group of animals receiving V; VI – group of animals receiving VI; III – group of animals receiving III; II – group of animals receiving II; IV – group of animals receiving IV; I – group of animals receiving I; # – statistically significant relative to LO animals [Newman – Keuls test, ($p < 0.05$)]

На основании полученных данных можно предположить, что исследуемые соединения в условиях фокальной ишемии головного мозга способствуют восстановлению когнитивных способностей у животных. Это следует из результатов проведённых фармакологических скрининговых исследований, что предполагает наличие ноотропного потенциала у изучаемых веществ.

Исходя из результатов первичного фармакологического скрининга, выявлены качественные взаимосвязи структура-активность. Наиболее выраженное влияние на изменение сенсомоторных реакций у ишемизированных животных оказывают *N*-ацетил-2-фенилацетамид (**I**) и *N*-ацил- β -кетоамид, содержащий этильный заместитель R_2 (**VI**) (см. рисунок 3).

В тесте «УРПИ» наибольшую активность проявляют *N*-ацил- β -кетоамиды, содержащие метильный заместитель R_1 и этильный заместитель R_2 (**VI**), а также пропил R_1 и метил R_2 (**IX**) (см. рисунок 4).

В тесте экстраполяционного избавления выраженную активность оказывают *N*-ацетил-2-фенилацетамид (**I**), *N*-(2-фенилацетил)пропанамид (**II**) и *N*-ацил- β -кетоамид, который имеет этильный заместитель R_2 (**VI**) (см. рисунок 5).

В тесте «водный лабиринт Морриса» наиболее выраженное влияние проявляют *N*-ацил- β -кетоамиды, содержащие этильный (**VII**) и пропильный (**IX**) заместитель R_1 (см. рисунок 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизированный метод синтеза позволил получить ациклические предшественники пиримидин-4(1*H*)-онов с более высокими выходами в сравнении с классическим методом. Осуществлен прогноз и изучена их ноотропная активность. В ходе фармакологического скрининга исследуемые вещества проявили выраженную ноотропную активность. Соединениями-лидерами являются **I**, **II**, **VI** и **IX**, превосходящие пирацетам по степени восстановления когнитивных функций в условиях фокальной ишемии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: ООО «Издательство Новая Волна»; 2005. 169 с.
- Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство; 2004. 233 с.
- Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. Харьков: Фолио; 2005. 193 с.
- Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мирошниченко К.А., Потапова А.А., Кодоники И.П., Аненко Д.С. Производные пиримидина – перспективные корректоры метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии. *Вестник смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(3):18–24.
- Кодоники И.П., Аненко Д.С., Терехов А.Ю., Сидорская С.Ю., Григорянц Э.Г. Синтез 2,6-диалкильных производных пиримидин-4(1*H*)-она, обладающих противовоспалительным действием. *Фармация*. 2021;70(1):11–17. DOI: 10.29296/25419218-2021-01-02.
- Kim K., Kim D., Lee H., Lee T.H., Kim K.-Y., Kim H. New Pyrimidine-Fused 1,4-Naphthoquinone Derivatives Inhibit the Growth of Drug Resistant Oral Bacteria. *Biomedicines*. 2020;8(6):160. DOI: 10.3390/biomedicines8060160.
- Kelada M., Walsh J. M. D., Devine R. W., McArdle P., Stephens J. C. Synthesis of pyrazolopyrimidinones using a "one-pot" approach under microwave irradiation. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2018;14:1222–1228. DOI: 10.3762/bjoc.14.104.
- MacDonald J. A., Sutherland C., Carlson D. A., Bhaidani S., Al-Ghabkari A., Sward K., Haystead T. A. J., Walsh M. P. A Small Molecule Pyrazolo[3,4-*d*]Pyrimidinone Inhibitor of Zipper-Interacting Protein Kinase Suppresses Calcium Sensitization of Vascular Smooth Muscle. *Molecular Pharmacology*. 2016;89(1):105–117. DOI: 10.1124/mol.115.100529.
- Elsharif A. M. Synthesis of New Pyrimidinone Derivatives and Their Respective Biological Structure Assessment. *Orient Journal of Chemistry*. 2019;35(2):658–667. DOI: 10.13005/ojc/350221.
- Bederson J. B., Pitts L. H., Tsuji M., Nishimura M. C., Davis R. L., Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17:472–476.
- Cohen P. A., Zakharevich I., Gerona R. Presence of Piracetam in Cognitive Enhancement Dietary Supplements. *JAMA Internal Medicine*. 2019;180(3):458–459. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5507.
- Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W. E. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*. 2005;147(2):199–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706459.
- Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
- Fleming S. M., Ekhatov O. R., Ghisays V. Assessment of Sensorimotor Function in Mouse Models of Parkinson's Disease. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;76:50303. DOI: 10.3791/50303.
- Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Синьков М.А., Сухих А.С. Анализ ошибок при проведении сравнительных исследований клинической и экономической эффективности на примере дженериков урсодезоксихолевой кислоты. *ПМЖ*. 2019;27(5):3–7.
- Hayashi M., Bachman S., Hashimoto S., Eichman C. C., Stoltz B. M. Ni-Catalysed Enantioselective C-Acylation of α -substituted Lactams. *Journal of the American Chemical Society*. 2016;138(29):8997–9000. DOI: 10.1021/jacs.6b02120.
- Moradian M., Amini A., Naeimi H. ZnCl₂@MWCNTs nanocomposite as an efficient and reusable catalyst for direct regioselective ortho C-acylation of phenolic compounds under solvent-free and microwave conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2017;10(4):228–234. DOI: 10.1080/17518253.2017.1349194.
- Lee J., Hong M., Jung Y., Cho E., Rhee H. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by microwave-assisted N-acylation of amide derivatives and the consecutive reaction with hydrazine hydrochlorides. *Tetrahedron*. 2012;68(8):2045–2051.
- Li W., Zheng Y., Qu E., Bai J. β -Keto Amides: A Jack-of-All-Trades Building Block in Organic Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*. 2021;37:5151–5192. DOI: 10.1002/ejoc.202100692.
- Оспанов М.А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б., Абилов Ж.А. Стереохимические особенности непредельных амидоэфиров – полупродуктов в синтезе рихлоаина. *Вестник КазНУ. Серия химическая*. 2014;3(75):361–368. DOI: 10.15328/chemb_2014_361-68.
- Терней А.Л. Современная органическая химия. Пер. с англ. В 2 томах. 2 том. М.: Мир; 1981. С. 559–561.
- Пакальнис В.В., Зерова И.В., Якимович С.И. Взаимодействие ароил- и гетероароилтрифторацетонов с ацилгидразинами: региональность и таутомерия продуктов конденсации. *ЖОХ*. 2007;77:1665–1676.
- Мещерякова С.А. Синтез, свойства, структура и биологическая активность новых S и N-производных пиримидина. Дис. ... докт. фарм. наук. Уфа; 2015. 205 с. Доступно по: <https://www.disscat.com/content/sintez-svoistva-struktura-i-biologicheskaya-aktivnost-novykh-s-i-n-proizvodnykh-pirimidina>. Ссылка активна на 29.12.2021.

REFERENCES

- Mashkovskij M. D. *Lekarstvennye sredstva* [Medicinal products]. 15th ed. Moscow: LLC "Izdatel'stvo Novaja Volna"; 2005. 169 p. (In Russ.)
- Vartanjan R. S. *Sintez osnovnykh lekarstvennykh sredstv* [Synthesis of basic medicines]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. 233 p. (In Russ.)
- Orlov V. D., Lipson V. V., Ivanov V. V. *Medicinskaja himija* [Medicinal chemistry]. Kharkov: Folio; 2005. 193 p. (In Russ.)
- Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Miroshnichenko K. A., Potapova A. A., Kodonidi I. P., Anenko D. S. Pyrimidine derivatives are promising correctors of metabolic and functional disorders of the brain in conditions of chronic traumatic encephalopathy. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. 2019;18(3):18–24. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2021-01-02.
- Kodonidi I. P., Anenko D. S., Terehov A. J., Sidorskaja S. J., Grigorjanc J. G. Synthesis of 2,6-dialkyl derivatives of pyrimidine-4 (1h)-one with an anti-inflammatory effect. *Farmatsiya*. 2021;70(1):11–17. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2021-01-02.
- Kim K., Kim D., Lee H., Lee T. H., Kim K.-Y., Kim H. New Pyrimidinone-Fused 1,4-Naphthoquinone Derivatives Inhibit the Growth of Drug Resistant Oral Bacteria. *Biomedicines*. 2020;8(6):160. DOI: 10.3390/biomedicines806160.
- Kelada M., Walsh J. M. D., Devine R. W., McArdle P., Stephens J. C. Synthesis of pyrazolopyrimidinones using a "one-pot" approach under microwave irradiation. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2018;14:1222–1228. DOI: 10.3762/bjoc.14.104.
- MacDonald J. A., Sutherland C., Carlson D. A., Bhaidani S., Al-Ghabkari A., Sward K., Haystead T. A. J., Walsh M. P. A Small Molecule Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidinone Inhibitor of Zipper-Interacting Protein Kinase Suppresses Calcium Sensitization of Vascular Smooth Muscle. *Molecular Pharmacology*. 2016;89(1):105–117. DOI: 10.1124/mol.115.100529.
- Elsharif A. M. Synthesis of New Pyrimidinone Derivatives and Their Respective Biological Structure Assessment. *Orient Journal of Chemistry*. 2019;35(2):658–667. DOI: 10.13005/ojc/350221.
- Bederson J. B., Pitts L. H., Tsuji M., Nishimura M. C., Davis R. L., Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17:472–476.
- Cohen P. A., Zakharevich I., Gerona R. Presence of Piracetam in Cognitive Enhancement Dietary Supplements. *JAMA Internal Medicine*. 2019;180(3):458–459. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5507.
- Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W. E. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*. 2005;147(2):199–208. DOI:10.1038/sj.bjp.0706459.
- Mironov A. N., editor. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting pre-clinical studies of drugs]. Part One. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
- Fleming S. M., Ekhatov O. R., Ghisays V. Assessment of Sensorimotor Function in Mouse Models of Parkinson's Disease. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;76:50303. DOI: 10.3791/50303.
- Plotnikova E. Y., Gracheva T. Y., Sinkov M. A., Sukhikh A. S. Error analysis in comparative studies of clinical and economic efficiency using the ursodeoxycholic acid generics example. *RMJ*. 2019;27(5):3–7. (In Russ.)
- Hayashi M., Bachman S., Hashimoto S., Eichman C. C., Stoltz B. M. Ni-Catalysed Enantioselective C-Acylation of α -substituted Lactams. *Journal of the American Chemical Society*. 2016;138(29):8997–9000. DOI: 10.1021/jacs.6b02120.
- Moradian M., Amini A., Naeimi H. ZnCl₂@MWCNTs nanocomposite as an efficient and reusable catalyst for direct regioselective ortho C-acylation of phenolic compounds under solvent-free and microwave conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2017;10(4):228–234. DOI: 10.1080/17518253.2017.1349194.
- Lee J., Hong M., Jung Y., Cho E., Rhee H. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by microwave-assisted N-acylation of amide derivatives and the consecutive reaction with hydrazine hydrochlorides. *Tetrahedron*. 2012;68(8):2045–2051.
- Li W., Zheng Y., Qu E., Bai J. β -Keto Amides: A Jack-of-All-Trades Building Block in Organic Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*. 2021;37:5151–5192. DOI: 10.1002/ejoc.202100692.
- Ospanov M. A., Turmuhanova M. Z., Murzagulova K. B., Abilov Z. A. Stereochemical features of unsaturated aminodiester – intermediates in the synthesis of Richlocaine. *Vestnik KazNU. Seriya khimicheskaya = Chemical Bulletin of Kazakh National University. Seriya himicheskaya*. 2014;3(75):361–368. (In Russ.) DOI: 10.15328/chemb_2014_361-68.
- Terney A. L. *Sovremennaya organicheskaya khimiya* [Modern organic chemistry]. In 2 volumes. 2 volume. Moscow: Mir; 1981. 559–561 p. (In Russ.)
- Pakal'nis V. V., Zerova I. V., Jakimovich S. I. Interaction of aroyl- and heteroaroyltrifluoroacetones with acylhydrazines: regional orientation and tautomerism of condensation products. *Zhurnal organicheskoy himii*. 2007;77:1665–1676. (In Russ.)
- Meshcheryakova S. A. *Sintez, svoystva, struktura i biologicheskaya aktivnost' novykh S i N-proizvodnykh pirimidina* [Synthesis, properties, structure and biological activity of new S and N-pyrimidine derivatives] [dissertation]. Ufa; 2015. 205 p. Available at: <https://www.dissercat.com/content/sintez-svoystva-struktura-i-biologicheskaya-aktivnost-novykh-s-i-n-proizvodnykh-pirimidina>. Accessed: 29.12.2021. (In Russ.)