

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54>
УДК 615.45:547.822



Обзорная статья / Review article

Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений (обзор)

А. Е. Хамитова✉, Д. А. Берилло

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94

✉ Контактное лицо: Хамитова Акжонас Ермаковна. E-mail: khamitova.a@kaznmu.kz

ORCID: А. Е. Хамитова – <https://orcid.org/0000-0001-7978-1468>; Д. А. Берилло – <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367>.

Статья поступила: 04.05.2022

Статья принята в печать: 27.03.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Поиск новых, эффективных и безопасных фармакологически активных веществ остается актуальной задачей в области фармации. Множество соединений ряда пиперидина, морфолина широко используются в медицинской практике и относятся к важной группе биологически активных соединений. Проведен информационный, литературный поиск по синтезу новых производных пиперидина и морфолина. В статье обобщены результаты исследований новых производных пиперидина и морфолина как потенциальных источников биологически активных веществ.

Текст. Обзор посвящен взаимосвязи между фармакологической активностью N-производных пиперидина и морфолина в отношении различных биологических мишеней и структурой вещества, подчеркивается важность пиперидинового и морфолинового кольца в дизайне и разработке лекарственных препаратов. Пиперидин и морфолин рассматриваются как прерогативные структуры не только для повышения активности, но и для получения биологических веществ с желаемыми терапевтическими свойствами и улучшенной фармакокинетикой.

Заключение. Литературный обзор показывает текущую тенденцию в отношении изучения производных морфолина и пиперидина, раскрывает их высокую фармакофорную активность. Обзор предоставит исследователям необходимую базу знаний для внесения химических структурных изменений в структуры лекарств лидеров для усиления фармакологических активностей.

Ключевые слова: пиперидин, морфолин, гетероциклы, фармакофор, синтез, биологическая активность, разработка

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

Вклад авторов. А. Е. Хамитова – проведение патентно-информационного и литературного поиска по объектам исследования: производные пиперидина, морфолина, анализ и обработка полученных баз данных, написание статьи. Д. А. Берилло – внесение значимых исправлений в содержание работы, поиск и обработка зарубежных научных исследований, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Для цитирования: Хамитова А. Е., Берилло Д. А. Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(2):44–54. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54>

Overview of Piperidine and Morpholine Derivatives as Promising Sources of Biologically Active Compounds (Review)

Akzhonas E. Khamitova✉, Dmitry A. Berillo

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94, str. Tole bi, Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan,

✉ Corresponding author: Akzhonas E. Khamitova. E-mail: khamitova.a@kaznmu.kz

ORCID: Akzhonas E. Khamitova – <https://orcid.org/0000-0001-7978-1468>; Dmitry A. Berillo – <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367>.

Received: 04.05.2022

Revised: 27.03.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. The search for new, effective and safe pharmacologically active substances remains an urgent task in the field of pharmacy. Many compounds of the piperidine and morpholine series are widely used in medical practice and belong to an important group of biologically active compounds. An informational, literature search on the synthesis of new derivatives of piperidine and morpholine was carried out. The article summarizes the results of studies of new derivatives of piperidine and morpholine as potential sources of biologically active substances.

Text. The review is devoted to the relationship between the pharmacological activity of the N-derivatives of piperidine and morpholine in relation to various biological targets and the structure of the substance, the importance of the piperidine and morpholine rings in the design and development of drugs is highlighted. Piperidine and morpholine are considered as prerogative structures not only for increasing activity, but also for obtaining biological substances with desired therapeutic properties and improved pharmacokinetics.

© Хамитова А. Е., Берилло Д. А., 2023

© Khamitova A. E., Berillo D. A., 2023

Conclusion. The literature review shows the current trend towards the study of morpholine and piperidine derivatives, reveals their high pharmacophore activity. The review will provide researchers with the necessary knowledge base to make chemical structural changes to the structures of drug leaders to enhance pharmacological activities.

Keywords: piperidine, morpholine, heterocycles, pharmacophore, synthesis, biological activity, development

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. Akzhonas E. Khamitova – conducting patent information and literary searches on the objects of research: derivatives of piperidine, morpholine analysis and processing of the obtained databases, writing an article. Dmitry A. Berillo – making significant corrections to the content of the work, searching and processing scientific research, editing, final approval of the published manuscript.

For citation: Khamitova A. E., Berillo D. A. Overview of piperidine and morpholine derivatives as promising sources of biologically active compounds. *Drug development & registration*. 2023;12(2):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54>

ВВЕДЕНИЕ

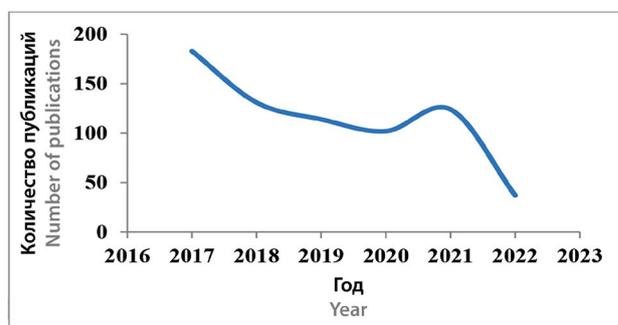
Одной из задач развития фармацевтической промышленности является расширение арсенала соединений, используемых в качестве активных фармацевтических субстанций для создания новых, более эффективных, безопасных лекарственных средств. Среди новых препаратов, одобренных FDA в 2021 году, почти 50 % составляют вещества с азотсодержащими гетероциклами [1]. Гетероциклические соединения морфолина способны усиливать активность молекулы за счет молекулярных взаимодействий с белком-мишенью (киназами), улучшать фармакокинетические свойства [2].

Научными исследователями изучаются и проводятся клинические испытания множества соединений пиперидинового и морфолинового ряда (рисунок 1).

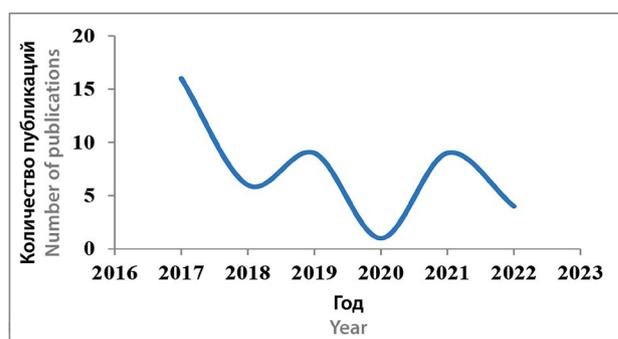
Двадцать три из 200 брэндовых наименований препаратов проявляющие анальгетическую, противодиарейную, антигистаминную, спазмолитическую, цитостатическую и др. активности содержат пиперидиновый фрагмент [3].

Кольцо пиперидина входит в структурную основу ряда соединений, используемые в клинической практике и оказывают анальгетическое («Промедол» **1**, «Фентанил» **2**), противодиарейное («Лоперамид» **3**), антигистаминное («Кетотифен» **4**, «Лоратадин» **5**), спазмолитическое («Но-шпа» **6**), противораковое («Ралоксифен» **7**), антипсихотическое («Рisperидон» **8**, «Пипамперон» **9**) действия (рисунок 2) [4]. Известен также препарат «Донепезил» **10**, назначаемый для лечения болезни Альцгеймера [5]. «Метилфенидат» **11** используют в медицине как основное средство для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, «Тиагабин» **12** – противоэпилептическое средство с потенциальной противопаркинсонической активностью [6].

Морфолин представляет собой гетероцикл, присутствующий во многих одобренных и применяемых в клинической практике лекарственных препаратах. Морфолиновое кольцо является универсальным и



A
A



B
B

Рисунок 1. Динамика изменения количества публикаций в базе данных Pubmed по ключевым словам пиперидин (А), морфолин (Б) клинические исследования

Figure 1. Dynamics of changes in the number of publications in the Pubmed database by keywords piperidine (A), morpholine (B) clinical trials

легкодоступным синтетическим строительным блоком [7]. Существует много примеров молекулярных мишеней биоактивного морфолина, в которых был продемонстрирован значительный вклад морфолиновой части, он является неотъемлемым компонентом фармакофора, обеспечивает селективное средство к широкому спектру рецепторов [8].

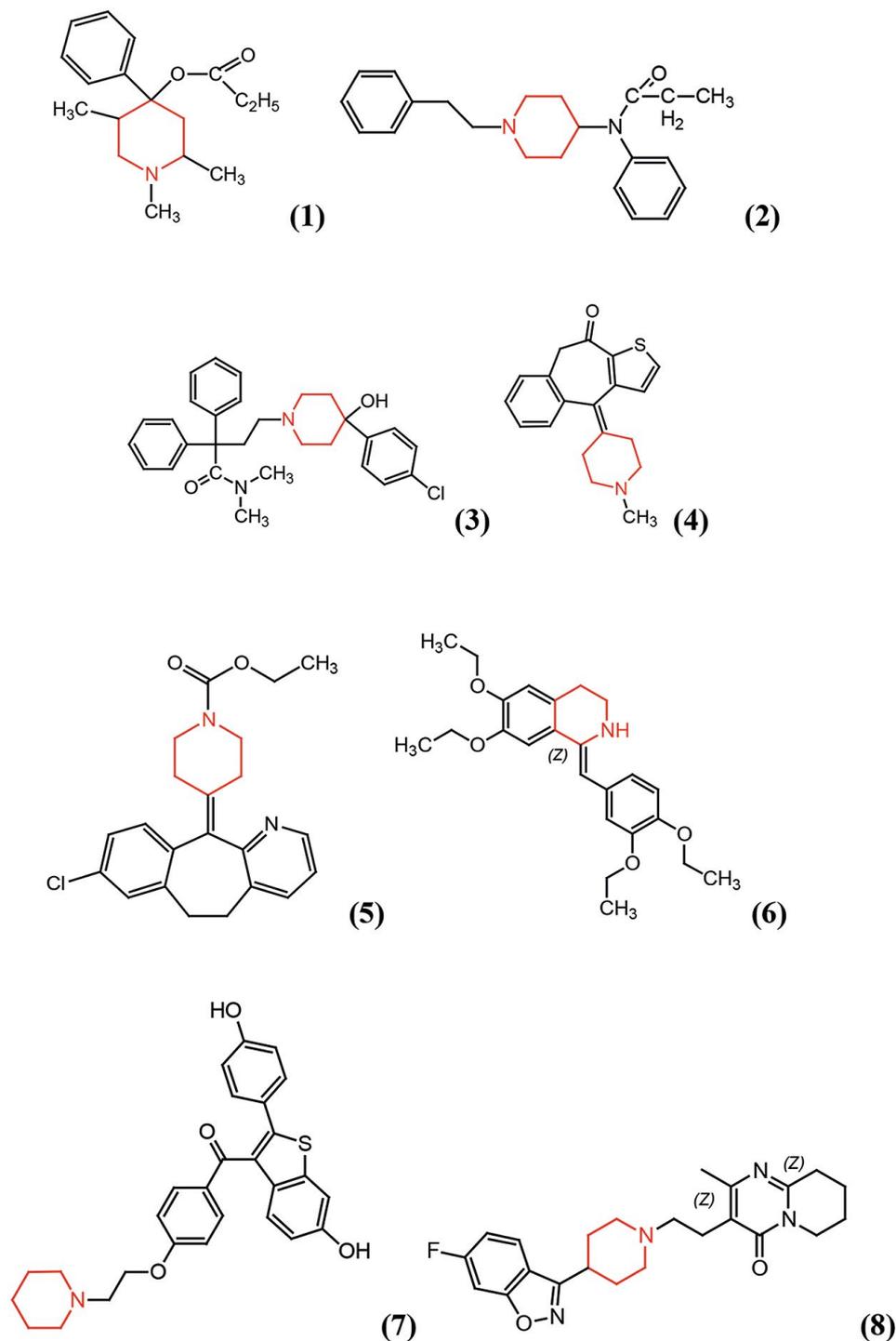


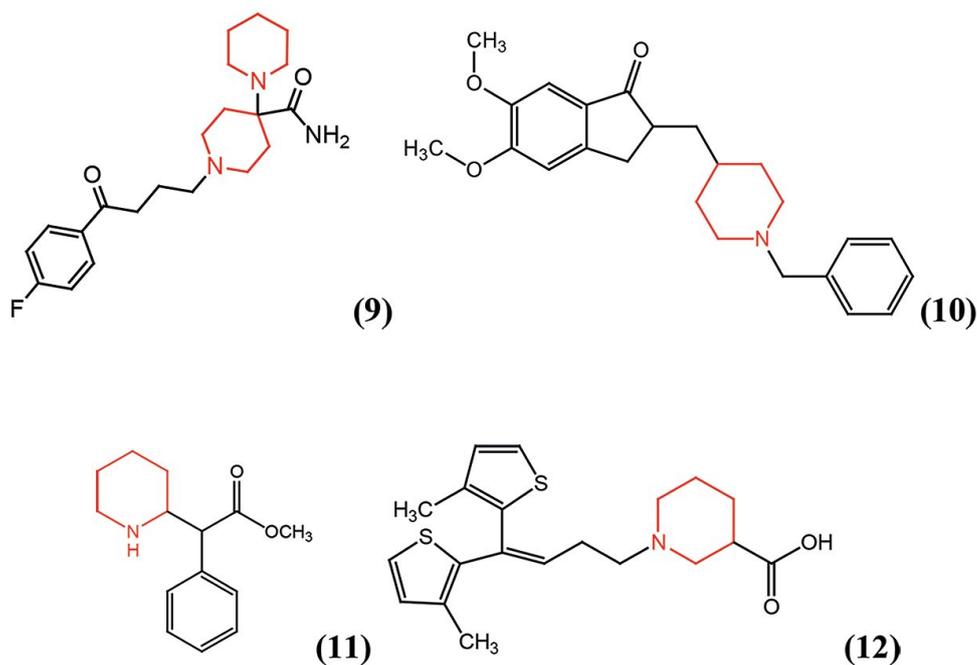
Рисунок 2. Структурные формулы пиперидинсодержащих лекарственных средств

Figure 2. Structural formulas of piperidine-containing drugs

Широкий спектр фармакологической активности морфолинового кольца включает антимикробное («Линезолид» **13**), антидиабетическое, противорвотное («Апрепитант» **14**), стимулятор («Фторофенметразин» **15**), антидепрессант («Ребоксетин» **16**, «Моклобемид» **17**), бронхорасширяющее, противораковое и противоаритмическое («Этмозин» **18**)

действия¹ [9–11]. Морфолинсодержащий противораковый препарат «Гефитиниб» **19**, продаваемый AstraZeneca и Teva, применяется при раке молочной

¹ Drug information, identify pills, check interactions. Available at: <https://www.drugs.com/history/iressa.html> Accessed: 12.07.2022.



Продолжение рисунка 2

Continuation of Figure 2

железы, легких и других онкологических заболеваниях (рисунок 3) [12].

Большое количество исследований *in vivo* продемонстрировало способность морфолина не только повышать активность, но и обеспечивать соединения с желаемыми лекарственными свойствами и улучшенной фармакокинетикой [13].

Производные пиперидина

Нерибосомальные пептиды, продуцируемые микроорганизмами, характеризуется значительным структурным разнообразием и часто проявляют высокую биологическую активность. Разнообразие структуры этих соединений зависит от состава и последовательности различных аминокислот. Пипеколиновая кислота (пиперидин-2-карбоновая кислота), циклическая непротеиногенная аминокислота с формулой $\text{HNC}_5\text{H}_9\text{CO}_2\text{H}$ (рисунок 4) [14, 15]. Бупивакаин производное пипеколиновой кислоты, местный анестетик амидного ряда, обладает высокой активностью, длительностью действия [16]. Среди нерибосомных пептидов, содержащих пипеколиновую кислоту выделяются разветвленные циклические депсипептиды уллеунгамиды. Эти соединения содержат 5-гидрокси-6-метил-2,3-дегидропипеколин и 4,5-дигидрокси-6-метил-2,3-дегидропипеколиновой кислоты. Сангын Сон и его коллегами из почвенной актинобактерии *Streptomyces sp.* получили ранее неизвестный разветвленный циклический депсипептид, богатый пипеколиновой кислотой, новый по структуре уллеунгамид.

Полученный уллеунгамид ингибировал пролиферацию клеток промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 [17].

Следует отметить также класс эфрапептинов представляющий собой пептиды содержащие фрагмент пипеколиновой кислоты, продуцируемые грибами рода *Tolyposcladium*, обладающие противогрибковым, инсектицидным и ингибирующим действием на митохондриальную АТФазу [17].

А. С. Х. Аль-Самаррай с коллегами изучили ряд новых производных аминопиридиновых, пирролидиновых, пиперидиновых и морфолиновых ацетамидов и определили антибактериальную активность *in vitro* в отношении штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* и *S. pyogenes*. Показано, что наиболее высокой антибактериальной активностью обладают субстанции ((4-хлорфенил)амино)-1-(3-ролидин-1-ил)этан-1-он (диаметр зоны ингибирования 7,7, 14,2, 15 мм) и 1-(пиперидин-1-ил)-2-тозилэтан-1-он (диаметр зоны ингибирования 5,8, 12,9, 13 мм) [19].

Серия новых 2-(N-пирролидино,N-пиперидино или N-морфолино)-7-фенил(α-фурил или α-тиенил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиридазинов была синтезирована при взаимодействии метил-5-бензоил(α-фурил или α-тиенил)-2-аминозамещенных тиазол-4-карбоксилатов с гидразином. Эти новые производные проявили анальгетическую и противовоспалительную активности *in vivo*. 7-фенил-2-(пиперидин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-d]пиридазин-4(5H)-он и 2-(морфолин-4-ил)-7-фенил[1,3]тиазоло[4,5-d]пиридазин-4(5H)-он показали хорошую анальгетическую активность с латентными

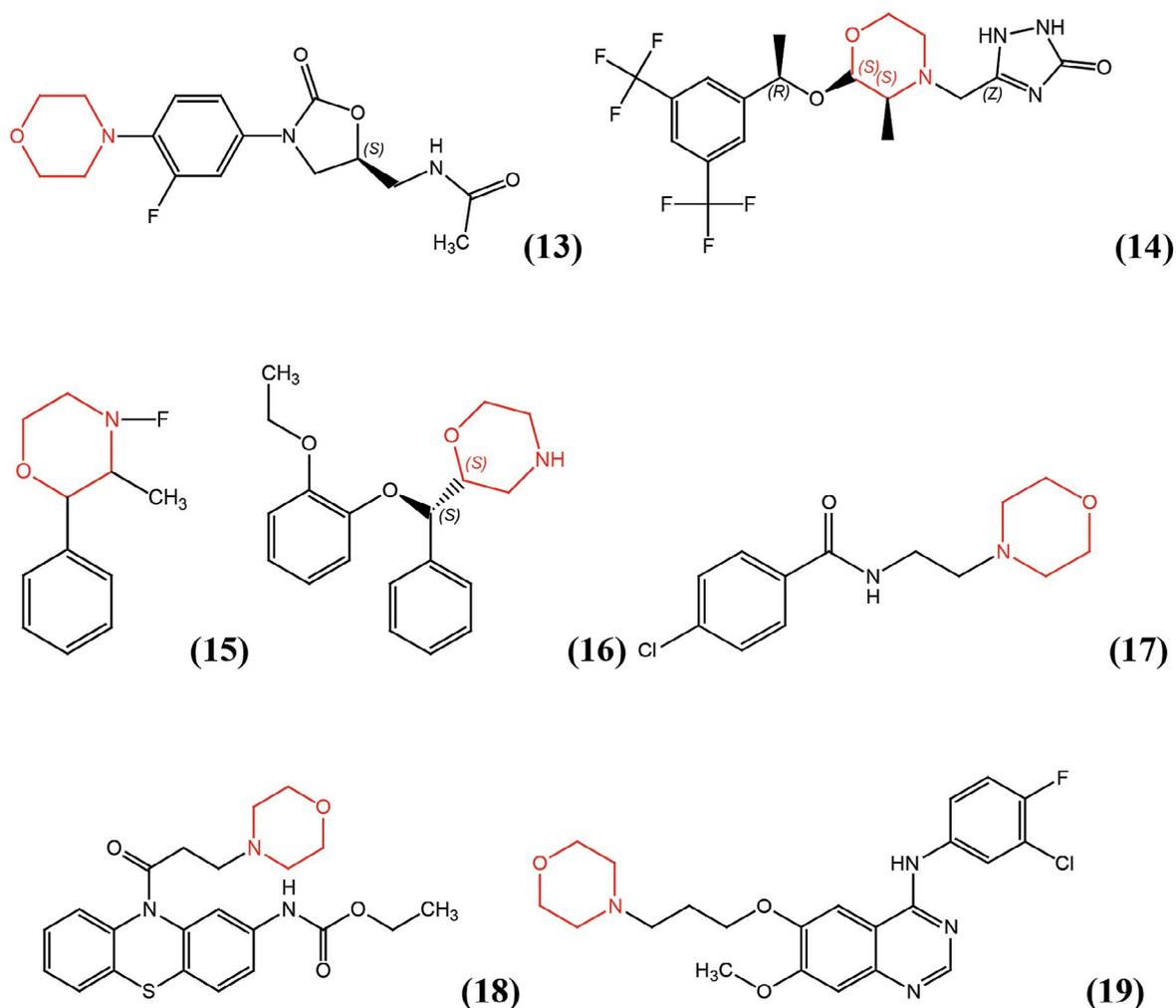


Рисунок 3. Структурные формулы морфолинсодержащих лекарственных средств

Figure 3. Structural formulas of morpholine-containing drugs

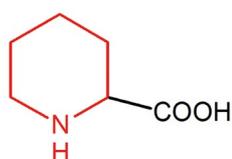


Рисунок 4. Структурная формула пипеколиновой кислоты

Figure 4. Structural formulas of pipercolic acid

периодами 105, 110,6 % соответственно, сравнимую с контрольным препаратом кеторолак (латентный период 100,25 %). Было замечено, что 7-(фуран-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-d]пиридазин-4(5H)-он показал более выраженную противовоспалительную активность, снижал отек на 34,8 %, в то время как модельный препарат кеторолак на 41,1 %. [20].

Анна Вечорек-Блауз и др. с помощью реакции раскрытия цикла оксазолон с различными первичными и вторичными аминами синтезировали новые 3-фер-

роцилпропенамиды. Антипролиферативная активность полученных соединений была протестирована на линиях опухолевых клеток человека (HCT116, SW620, Colo 205, MCF-7, HepG2 и A549). Было обнаружено, что наиболее эффективным соединением было пиперидиновое производное 2-(2,5-диметиллоксазол-4-карбоксамидо)-3-ферроцил-1-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, его IC_{50} составило 8,1 мкМ (MCF-7), 9,6 мкМ (SW620) и 13,2 мкМ (Colo 205) [21].

Маниканта Мурахари и др. синтезировали новый ряд 2,4-диметил-акридонов с пропильной и бутильной боковой цепью, содержащих замещенные третичные амины, определяли их противоопухолевую активность. Продемонстрировали хорошую цитотоксичность соединения 10-(4-[N-диэтиламино]бутил)-2,4-диметилакридон с $IC_{50} = 4 \pm 0,05$ нМ против MCF7 и $5,2 \pm 0,13$ нМ против клеточных линий MCF7/ADR и 10-(4-N-[(β -гидроксиэтил)пиперазино]бутил)-2,4-диметилакридон со значением $IC_{50} = 2 \pm$

0,03 нМ против MCF7 и $2,56 \pm 0,05$ нМ против клеточных линий MCF7/ADR [22].

Соединение 8-метил-6-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-6Н-пиразоло[4',3':4,5]тиено[3,2-d][1,2,3]триазин, содержащий пиперидиновый цикл оказывает противогрибковую активность по отношению *Geotrichum candidum* и *Syncephalastrum racemosum* (зона ингибирования 16–17 мм) в сравнении со стандартом кетокенозолом (зона ингибирования 18–19 мм [23].

В исследовании, связанном с влиянием различных заместителей на производные пиперидина, отмечается их действие на различные дофаминовые и серотониновые рецепторы, изучаются и предлагаются как соединения с избирательной антипсихотической активностью [24].

В работе Туран Назлы и его коллег сообщается о синтезе 2-(4-замещенного фенил)-1-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-1Н-бензимидазола и определение его антидепрессантного эффекта. По результатам исследования новое соединение показало высокую антидепрессантную активность (10 мг/кг) по сравнению с эталонным препаратом флуоксетин (20 мг/кг) [25].

Донг и др. получили ряд новых производных пиперидина. Эти соединения оценивались на предмет их противораковой активности. Соединение 2-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)-N-(4-метоксибензил)-N-(3,4,5-триметоксифенил)ацетамид показало сильную антипролиферативную активность со значением $IC_{50} = 0,81$ мкМ сопоставимой с эталонным препаратом 5-фторурацил [26].

Шамим и др. синтезировали ряд новых N-замещенных производных фенацилпиперидина, которые проявляли умеренную антигипертензивную активность [27].

Сюдун с коллегами разработали и синтезировали ряд производных пиперидина. Среди них соединение 8-(5-(4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-пентаноил)-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4(2H)-он проявляло прокогнитивные свойства в концентрации $IC_{50} = 366$ нМ. Считается, что данное соединение может составлять новый класс атипичных нейролептиков для лечения шизофрении [28].

Сотрудниками КазГУ им.аль-Фараби были синтезированы гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолина, гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилокси-пентин-2'-ил)-пиперидина, гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоил-окси-пентин-2'-ил)-морфолина. Данные со-

единения испытывались на наличие антибактериальной активности по способности влиять на рост грам-положительных (стафилококки) и грамтрицательных (*E. coli* и сальмонеллы) микроорганизмов, спазмолитической активности. По результатам исследований соединения гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолина, гидро-хлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилокси-пентин-2'-ил)-пиперидина показали анти-бактериальную активность, сопоставимой с данными стрептомицина, и спазмолитическую активность, сопоставимой с показателями эталонного препарата но-шпы [29].

Гидразиды 2-(N-пиперидинил)уксусной кислоты и 2-метил-3-N-пиперидинил)пропановой кислоты (рисунок 5) показали антибактериальную активность в отношении грамположительных (*S. aureus*) и грамтрицательных (*E. coli* и *S. choleraesuis*) штаммов бактерий и спазмолитическую активность, сравнимую с модельными препаратами (Но-шпа) в исследовании *in vitro*. Синтезированные соединения в эксперименте *in vivo* показали значительно низкую острую токсичность ($LD_{50} = 520-575$ мг/кг) по сравнению с коммерчески доступными препаратами (стрептомицин, ципрофлоксацин и дротаверин $LD_{50} 100-215$ мг/кг) [30].

Производные пиперидина изучались как жаропонижающие средства. Исследовательской группой А. А. Василюк были синтезированы семь новых производных пиперидина с функциональными заместителями в 1-м и 4-м положениях. Из полученных соединений три соединения в дозе 20 мг/кг продемонстрировали высокую жаропонижающую активность на модели дрожжи-индуцированной лихорадки [31].

В поисках потенциально новых фармакологических свойств кроме синтеза, проводят модификации уже имеющихся соединений. Так, группой исследователей [32] проведены различные структурные модификации донепезила **10**. Бензилпиперидиновая часть донепезила была замещена на бензилпиперидин, пиридилметилпиперидин, бензилпиперазин, пиримидилпиперазин. Эти производные показали многообещающую активность в качестве субстанций против болезни Альцгеймера. Установлено, что реактиваторами антихолинэстеразы (АХЭ) являются производные оксима 3-гидрокси-6-(пиперидин-1-илметил)пиколинальдегида [32].

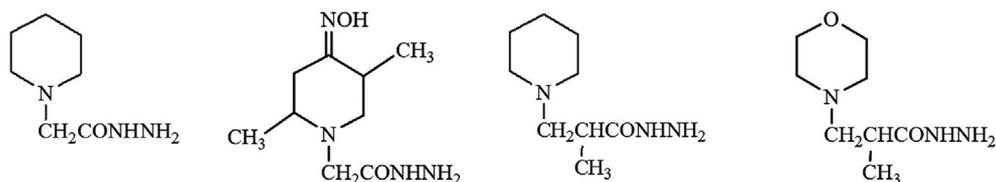


Рисунок 5. Гидразиды 2-(N-пиперидинил)уксусной кислоты и 2-метил-3-N-пиперидинил)пропановой кислоты

Figure 5. Hydrazides of 2-(N-piperidinyl)acetic acid and 2-methyl-3-N-piperidinyl)propane acid

Из вышеприведенных данных можно сделать вывод, что пиперидиновое кольцо является эффективным фармакофором, входящее в состав многих известных и применяемых в клинической практике лекарственных средств, а также представляет большой интерес среди исследователей при разработке новых биологически активных соединений.

Производные морфолина

В исследовании Джоти Сингх и др. сообщается о синтезе и фармакологической оценке новых серий 2-замещенных-6-(морфолинил/пиперидинил) производных пиридазин-3(2H)-она. Субстанции 2-(метоксикарбонилметил)-6-(морфолин-4-ил)пиридазин-3(2H)-он, 2-(2-(3,4-диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил)-6-(морфолин-4-ил)пиридазин-3(2H)-он и 2-(2-(4-(4-нитрофенил))пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(морфолин-4-ил)пиридазин-3(2H)-он оказали сильное противовоспалительное и обезболивающее действие. При оценке ulcerogenного действия, который характерен для многих нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, новые соединения показали хорошую безопасность для желудочно-кишечного тракта по сравнению со стандартным препаратом индометацин [33].

В исследованиях Ахмед Рагаб и его коллег сообщается о дизайне, синтезе и антимикробной оценке новой структуры, включающих производные 6-(морфолиносulьфонил)хиноксалина с гидразином, гидразоном и пиразолом. Антимикробную активность определяли *in vitro* с использованием грамотрицательных (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. typhi* ATCC 6539) и грамположительных штаммов (*B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213 и *E. faecalis* ATCC 29212). Среди полученных соединений, соединения 3-(2-((1,3-дифенил-1H-пиразол-4-ил)метил)гидразинил)-6-(морфолиносulьфонил)хиноксалин-2(1H)-он, 3-(2-(1-(4-бромфенил)этилиден)гидразинил)-6-(морфолиносulьфонил)хиноксалин-2(1H)-он, 6-(морфолино-сульфонил)-3-(2-(2-оксо-5-(пиперидин-1-илсульфонил)индолин-3-илиден)-гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он и 4-(2-(7-(морфолиносulьфонил)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразинил)-4-оксобутановая кислота показали зоны ингибирования в диапазоне от (23 ± 0,65 до 32 ± 0,22) мм для грамположительных бактерий и (20 ± 0,16 до 30 ± 0,29) мм для грамотрицательных бактерий по сравнению с тетрациклином (от 22 ± 0,25 до 25 ± 0,22 мм) и (20 ± 0,50–23 ± 0,20 мм) для грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно [34].

Производное 2,3-дихлор-6-морфолиносulьфонил-хиноксалина подвергалось химическим модификациям с образованием ряда 6-морфолино-2,3-дизамещенных хиноксалинов, которые впоследствии проявили антибактериальную и иммуномодулирующую активность. Согласно результатам исследования, 3-хлор-6-морфолиносulьфонил-2-(пиперидин-1-ил)хиноксалин (МИК 4,91–9,82 мкМ) показал сравнимую с

норфлоксацином (МИК 2,44–9,80 мкМ) антибактериальную активность [35].

Ряд 2-(4-морфолинил/1-пиперидинил/1-пирролидинил)-4,6-диарилпири-мидины были получены путем конденсацией 1,3-диарилпропенонов с дициандиамидами в присутствии гетероциклических вторичных аминов, как морфолин, пиперидин и пирролидин. Все синтезированные соединения были оценены на антибактериальную активность. Среди них 2-(4-морфолинил)-4-(4-хлорфенил)-6-(4-диметиламинофенил)пири-мидин (зона ингибирования 19 мм) показал хорошую активность в отношении кишечной палочки, сопоставимую с активностью стандарта стрептомицин (зона ингибирования 20 мм) [36].

Самрин Гюль и его коллегами были получены новые серии 2-[[5-алкил/аралкил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тио]-N-[4-(4-морфолинил)фенил] ацетамидов и оценены на антимикробную активность. Субстанция 2-[[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тио]-N-[4-(4-морфолинил)фенил]ацетамид проявила высокую противомикробную активность (зона ингибирования 23–25 мм) по сравнению со стрептомицином (зона ингибирования 24–28 мм) [37].

Три метиловых эфира мелфалана, в структуре которых амидиновые фрагменты замещены тиоморфолином, индолином или 4-(4-морфолинил) и пиперидином тестировали на цитотоксическую активность в отношении клеток THP1, HL60 и RPMI8226 *in vitro*. Соединение гидрохлорид метилового эфира 2-(тиоморфолинметиленамино)-3-[4-(бис(2-хлорэтил)амино)фенил]пропановой кислоты обладало наибольшей биологической активностью, проявляя более высокие цитотоксические и генотоксические свойства, также показало высокую способность индуцировать апоптоз в протестированных линиях раковых клеток [38].

В недавнем исследовании Актар с коллегами [40] провели синтез производных морфолина, замещенных халконом, новую серию производных (E)-3-(4-замещенного фенил)-1-(4'-морфолинофенил)проп-2-ен-1-она, и дальнейшую оценку биологической активности в отношении клеточных линий стволовых раковых клеток (C6) и HeLa. По результатам исследования структура-активность пришли к выводу о роли незамещенного морфолина в мощной антипролиферативной активности. Синтезированное соединение (2E)-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он показало наиболее выраженную противораковую активность с IC₅₀ 7,3 мкМ и 68,2 мкМ для клеточных линий C6 и HeLa соответственно, почти эквивалентную стандартному препарату 5-фторурацилу (IC₅₀ 5,8 мкМ и 16,3 мкМ) [39].

В исследовании Р. Хейран с сотрудниками сообщается о синтезе трех серий новых моноциклических производных β-лактама, содержащих морфолиновый заместитель в кольце азота, которые были оценены на противовоспалительную активность. 3-(2,4-дихлорфеноксид)-1-(3-морфолинопропил)-4-(4-нит-

рофенил)азетидин-2-он и 1-(3-морфолинопропил)-3-(нафталин-2-илокси)-4-(4-нитрофенил)азетидин-2-он показали более выраженный противовоспалительный эффект с IC_{50} $4,14 \pm 0,63$ мкМ и $5,06 \pm 0,94$ мкМ соответственно по сравнению с препаратом стероидного ряда дексаметазоном (IC_{50} $5,02 \pm 1,34$) [40].

Согласно результатам исследований Матрелис и Курунакис, были получены сопряженные нафталин-морфолины как антигиперлипидемические агенты. По результатам исследования, замена морфолинового кольца приводило к значительному уменьшению антиоксидантной активности (примерно в 3,5 раза). Так, при замене морфолинового кольца соединения 2-([1,1-дифенил]-4-ил)-4-метилморфолин (IC_{50} 86,8 мкМ) на его изомер тиоморфолин (соединение 2-([1,1-дифенил]-4-ил)-4-метилтиоморфолин) значение IC_{50} повышается и составляет 299 мкМ [41].

Группой О. А. Нуркенова [42] синтезированы и изучены антиоксидантная активность 2-морфолино-N-(пропан-2-илиден)-ацетогидразида и гидрохлорида 2-(2-морфолиноацетил)-N-фенилгидразинокарботиоамида. Антиоксидантная активность изучалась путем определения влияния синтезированных соединений на процесс электровосстановления кислорода в различных концентрациях. Определение антиоксидантной активности отражало количество активных форм кислорода, нейтрализованных антиоксидантом за определенное время. Было установлено, что водный раствор изученных производных морфолина 2-морфолино-N-(пропан-2-илиден)-ацетогидразида и гидрохлорида 2-(2-морфолиноацетил)-N-фенилгидразинокарботиоамида проявляют высокую антиоксидантную активность [42].

Так же представляют определенный интерес новые N-гетероциклические комплексы палладия (II) с лигандом морфолина. Были установлены их ингибирующие эффекты в отношении α -гликозидазы, изоферментов цитозольной карбоангидразы I и II, ацетилхолинэстеразы и фермента бутирилхолинэстеразы. Все соединения показали избирательное ингибирование этих метаболических ферментов, можно предполагать, что они могут быть использованы в качестве одной из эффективных биологически активных соединений при лечении болезни Альцгеймера [43].

Наличие у производных морфолина высокой активности в отношении множества биологических мишеней делает их перспективной группой для лечения многих заболеваний. Исследователями В. А. Приходько и др. [44] на моделях различных неврологических заболеваний *in vitro* и *in vivo* было установлено, что ряд производных морфолина обладают выраженной нейропротекторной активностью. У экспериментальных животных соединения данной группы снижали степень двигательных и когнитивных нарушений, замедляли процесс нейродегенерации, смягчали течение ишемического инсульта. Наиболее высокую активность сразу при нескольких различных

патологиях проявили (R)-(+)-[2,3-дигидро-5-метил-3-(4-морфолинилметил)-пирроло[1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-ил]-1-нафталинилметанол и 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид [44].

Группой Л. А. Какуюковой изучены новые производные β -аминопропиоамидоксимов, содержащие морфолиновое кольцо. Согласно результатам исследования, соединения O-n-анизоил- β -(морфолин-1-ил)-пропиоамидоксима и йодметилат O-n-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропио-амидоксима показали β -глюкозидазную активность, сопоставимую с эталонным препаратом акарбозой, что делает их кандидатом для лечения сахарного диабета [45].

Некоторые соединения, содержащие морфолиновый цикл, проявляют противотуберкулезную и антимикробную активности. С. В. Мамата с сотрудниками синтезировали 4-{2-[5-(4-фторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил]этил} морфолин путем кипячения 1,3,4-оксадиазол-2-тиола с гидрохлоридом 4-(2-хлорэтил) морфолина, полученная субстанция проявила противотуберкулезную активность с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 3,12 мкг/мл и высокую антимикробную активность, его значение МИК ниже модельного коммерческого препарата ($6,5 \pm 0,33$ мкг/мл) [46]. Высокая антимикробная активность обусловлена строением химической структуры синтезированного соединения. Новое соединение богато гетероатомами из-за присутствия морфолина и оксадиазола. Гетероатомы, такие как азот и кислород могут образовывать водородные связи с различными белками гликопротеинов микробов, что может ингибировать рост микроорганизмов [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статья обобщает недавние прикладные исследования в области органического синтеза биологически активных веществ, показывая потенциал пиперидинового и морфолинового фрагментов в сочетании с другими фармакофорными фрагментами для усиления той или иной активности. Синтетические производные пиперидина, представленные во многих исследованиях, иллюстрируют потенциальную эффективность в качестве противораковых, противомикробных, антигипертензивных, анальгезирующих, противовоспалительных и антидепрессивных субстанций. Аналогично производные морфолина в комбинации с гидразидной, тиосемикарбазидной, тиодиазольной, триазольной и другими функциональными группами оказывают фармакологическую эффективность в качестве антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных, антигиперлипидемических и противораковых средств. Пиперидиновое и морфолиновое кольца являются важнейшими фармакофорами при разработке и модификации как природных, так и синтетических лекарственных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

- De la Torre B. G., Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2021. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*. 2022;27(3):1075. DOI: 10.3390/molecules27031075.
- Kumari A., Singh R. K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103578. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103578.
- Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. *J. Med. Chem.* 2014;57:10257–10274. DOI: 10.1021/jm501100b.
- Gao F., Wang P., Yang H., Miao Q., Ma L., Lu G. Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against *Escherichia coli*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;157:1223–1248. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.08.095.
- Bari A., Iqbal A., Khan Z. A., Shahzad S. A., Yar M. Synthetic approaches toward piperidine related structures: A review. *Synthetic Communications*. 2020;50(17):2572–2589. DOI: 10.1080/00397911.2020.1776878.
- Василюк А. А., Козловский В. И. Перспективные направления применения производных пиперидина в качестве структурных компонентов нейротропных лекарственных средств. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(2):8–17. DOI: 10.22263/2312-4156.2021.2.8.
- Соколов Д. Н., Борисова М. С., Жукова Н. А., Толстикова Т. Г., Салахутдинов Н. Ф. 3-[3-(Морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он, обладающий противоязвенной и противовоспалительной активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2643669 С1. 05.02.2018. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39264050>. Ссылка активна на 11.07.2022.
- Kourounakis A. P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(2):709–752. DOI: 10.1002/med.21634.
- Fatima A., Mohemmed F. Kh., Wasim A., Mohammad M. A., Lalit M. N., Sumit K. K., Mymoona A., Suhel P., Syed M. H., Mohammad S., Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;167:324–356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015.
- Попова Е. П. Сравнение эффектов антиаритмиков I класса этmozина и этацизина на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у крыс. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(17):46–51.
- Han C., Wirianto M., Kim E., Burish M. J., Yoo S. H., Chen Z. Clock-modulating activities of the anti-arrhythmic drug moricizine. *Clocks & sleep*. 2021;3(3):351–365. DOI: 10.3390/clocksleep3030022.
- Aziz M. N., Panda S. S., Shalaby E. M., Fawzy N. G., Girgis A. S. Facile synthetic approach towards vasorelaxant active 4-hydroxyquinazoline-4-carboxamides. *RSC Advances*. 2019;9(49):28534–28540. DOI: 10.1039/C9RA04321G.
- Pourshojaei Y., Abiri, A., Eskandari K., Haghhighijoo Z., Edraki N., Asadipour A. Phenoxyethyl piperidine/morpholine Derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Scientific reports*. 2019;9(1):1–19. DOI: 10.1038/s41598-019-56463-2.
- Ying H., Tao S., Wang J., Ma W., Chen K., Wang X., Ouyang P. Expanding metabolic pathway for de novo biosynthesis of the chiral pharmaceutical intermediate L-pipecolic acid in *Escherichia coli*. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):1–11. DOI: 10.1186/s12934-017-0666-0.
- Рязанова О. В., Александрович Ю. С. Применение левобупивакаина для регионарной анестезии/анальгезии в акушерской и гинекологической практике. Обзор литературы. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(1):16–20.
- Hussain N., Brull R., Sheehy B., Essandoh M. K., Stahl D. L., Weaver T. E., Abdallah F. W. Perineural Liposomal Bupivacaine Is Not Superior to Nonliposomal Bupivacaine for Periphereal Nerve Block Analgesia. *Anesthesiology*. 2021;134(2):147–164. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003651.
- Son S., Jang M., Lee B., Jang J. P., Hong Y. S., Kim B. Y., Ahn J. S. A pipecolic acid-rich branched cyclic depsipeptide ulleungamide C from a *Streptomyces* species induces G0/G1 cell cycle arrest in promyelocytic leukemia cells. *The Journal of Antibiotics*. 2021;74(3):181–189. DOI: 10.1038/s41429-020-00385-z.
- Brückner H., Degenkolb T. Sequences of Tolypins, Insecticidal Efrapeptin-Type Peptaibiotics from Species of the Fungal Genus *Tolypocladium*. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(7):e2000276. DOI: 10.1002/cbdv.202000276.
- Alsamarrai A. S., Abdulghani S. S. Microwave-assisted synthesis, structural characterization and assessment of the antibacterial activity of some new aminopyridine, pyrrolidine, piperidine and morpholine acetamides. *Molecules*. 2021;26(3):533. DOI: 10.3390/molecules26030533.
- Demchenko A., Bobkova L., Yadvlovskiy O., Buchtiarova T., Demchenko S. Synthesis and Biological Activity of New [1, 3] Thiazolo [4, 5-d] pyridazin-4 (5H)-ones. *Scientia Pharmaceutica*. 2016;84(2):255–268. DOI: 10.3797/scipharm.1505-16.
- Wieczorek-Błauz A., Błauz A., Rychlik B., Płazuk D. The synthesis and biological activity of the 3-ferrocenylpropenamides derived from 5 (4H)-oxazolones. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2021;953:122026. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122026.
- Murahari M., Kharkar P. S., Lonikar N., Mayur Y. C. Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking and QSAR studies of 2, 4-dimethylacridones as anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*. 2017;130:154–170. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.02.022.
- Zaki R. M., El-Dean A. M. K., Radwan S. M., Saber A. F. A Convenient Synthesis, Reactions and Biological Activity of Some New 6H-Pyrazolo[4,3':4,5]thieno[3,2-d][1,2,3]triazine Compounds as Antibacterial, Anti-Fungal and Anti-Inflammatory Agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2018;29:2482–2495. DOI: 10.21577/0103-5053.20180127.
- Rathore A., Asati V., Kashaw S. K., Agarwal S., Parwani D., Bhattacharya S., Mallick C. The Recent Development of Piperazine and Piperidine Derivatives as Antipsychotic Agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(3):362–379. DOI: 10.2174/1389557520666200910092327.
- Turan N., Özkay Ü. D., Can N. Ö., Can Ö. D. Investigating the antidepressant-like effects of some benzimidazole-piperidine derivatives by in-vivo experimental methods. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2019;15(3):341–346. DOI: 10.2174/1570180815666181004103112.
- Fu D. J., Liu S. M., Yang J. J., Li J. Novel piperidine derivatives as colchicine binding site inhibitors induce apoptosis and inhibit epithelial-mesenchymal transition against prostate cancer PC3 cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2020;35(1):1403–1413. DOI: 10.1080/14756366.2020.1783664.
- Abdelshaheed M. M., Fawzy I. M., El-Subbagh H. I., Youssef K. M. Piperidine nucleus in the field of drug discovery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1):1–11. DOI: 10.1186/s43094-021-00335-y.
- Cao X., Zhang Y., Chen Y., Qiu Y., Yu M., Xu X., Zhang G. Synthesis and biological evaluation of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(22):10017–10039. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01096.
- Дюсебаева М. А., Женис Ж., Ахмедова Ш. А. Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных. *Вестник КазНУ. Серия химическая*. 2015;1(77):37–41. DOI: <https://doi.org/10.15328/cb490>.
- Berillo A. D., Dyusebaeva A. M. Synthesis of hydrazides of heterocyclic amines and their antimicrobial and spasmolytic activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(7):1036–1043. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.04.009.
- Василюк А. А. Исследование жаропонижающей активности новых производных пиперидина на модели дрожжи-индуцированной лихорадки. *Фундаментальная наука в современной медицине*. 2021;365–368.
- Ul Amin Mohsin N., Ahmad M. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. *Braz. J. Pharm Sci*. 2020;56. DOI: 10.1590/s2175-97902019000418325.

33. Singh J., Sharma D., Bansal R. Synthesis and Biological Evaluation of 2-substituted-6-(morpholinyl/piperidinyl)pyridazin-3(2H)-ones as Potent and Safer Anti-inflammatory and Analgesic Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54(5):2935–2945. DOI: 10.1002/jhet.2905.
34. Ragab A., Elsisi D.M., Ali O.A.A., Abusaif M.S., Askar A.A., Farag A.A., Ammar Y.A. Design, synthesis of new novel quinoxalin-2(1H)-one derivatives incorporating hydrazone, hydrazine, and pyrazole moieties as antimicrobial potential with *in-silico* ADME and molecular docking simulation. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022;15(1):103497. DOI: 10.1016/j.arabj.2021.103497.
35. Ammar Y.A., Farag A.A., Ali A.M., Ragab A., Askar A.A., Elsisi D.M., Belal A. Design, synthesis, antimicrobial activity and molecular docking studies of some novel di-substituted sulfonylquinoxaline derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104164. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104164.
36. Sharma L., Choudhary P.C. Environmentally Benign Synthesis of 2-Substituted-4,6-Diaryl Pyrimidines Using Inorganic Solid Supports and their Biological Screening. *Int. j. innov. res. sci. eng. technol.* 2021;6(8):1152–1158.
37. Gul S., Abbasi M.A., Khan K.M., Nafeesa K., Siddiq A., Akhtar M.N., Subhani, Z. Synthesis, antimicrobial evaluation and hemolytic activity of 2-[[[5-alkyl/aryl substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017;21:425–433. DOI: 10.1016/j.jscs.2014.04.005.
38. Poczta A., Krzeczyński P., Tobiasz J., Rogalska A., Gajek A., Marczak A. Synthesis and In Vitro Activity of Novel Melphalan Analogs in Hematological Malignancy Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1760. DOI: 10.3390/ijms23031760.
39. Aktar B.S.K., Oruç-Emre E.E., Demirtaş İ., Yağlıoğlu A.Ş., İyidoğan A.K., Güler Ç., Adem Ş. Synthesis and biological evaluation of novel chalcones bearing morpholine moiety as antiproliferative agents. *Turkish Journal of Chemistry*. 2018;42(2):482–492. DOI: 10.3906/kim-1705-28.
40. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., Turos E. Synthesis, docking and evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activity of novel morpholine capped β -lactam derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;102:104091. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104091.
41. Matralis A.N., Kourounakis A.P. Optimizing the Pharmacological Profile of New Bifunctional Antihyperlipidemic/Antioxidant Morpholine Derivatives. *ACS Med Chem Lett*. 2018;10(1):98–104. DOI: 10.1021/acsmchemlett.8b00469.
42. Nurkenov O.A., Ibrayev M.K., Satpaeva Zh.B., Dauletzhanova Zh.T., Seilkhanov T.M. Synthesis and study of antioxidant activity of hydrazone and thiosemicarbazidebased on N-morpholinoacetic acid hydrazide. *Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series*. 2018;1(89):22–26.
43. Aydin A., Duygu B.C., Ruya K., Parham T., Yetkin G., Muhittin A., İlhami G. Novel morpholine liganded Pd-based N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antidiabetic and anticholinergic properties. *Polyhedron*. 2019;159:345–354. DOI: 10.1016/j.poly.2018.11.048.
44. Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Okovityi S.V. Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):16–35. DOI: 10.17816/phf21381.
45. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Байтурсынова Г.П., Дюсембаева Г.Т., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е., Сергазы Ш.Д. Ингибирование α -амилазы и α -глюкозидазы новыми производными β -аминопропиоамидоксимов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(2):37–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-2-37-41.
46. Mamatha S.V., Mahesh B., Sagar B.K., Meenakshi S.K., Synthesis, characterization, crystal structure biological activity of 4-{2-[5-(4-fluoro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl]-ethyl}-morpholine. *Journal of Molecular Structur*. 2019;1196:186–193. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.06.065.
47. Bhat M., Belagali S.L., Guanidinyl benzothiazole derivatives: synthesis and structure activity relationship studies of a novel series of potential antimicrobial and antioxidants. *Res. Chem. Intermed.* 2016;42(7):6195e6208. DOI: 10.1007/s11164-016-2454-6.

REFERENCES

1. De la Torre B.G., Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2021. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*. 2022;27(3):1075. DOI: 10.3390/molecules27031075.
2. Kumari A., Singh R.K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103578. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103578.
3. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. *J. Med. Chem.* 2014;57:10257–10274. DOI: 10.1021/jm501100b.
4. Gao F., Wang P., Yang H., Miao Q., Ma L., Lu G. Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against *Escherichia coli*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;157:1223–1248. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.08.095.
5. Bari A., Iqbal A., Khan Z.A., Shahzad S.A., Yar M. Synthetic approaches toward piperidine related structures: A review. *Synthetic Communications*. 2020;50(17):2572–2589. DOI: 10.1080/00397911.2020.1776878.
6. Vasilyuk A.A., Kozlovsky V.I. Promising directions for the application of piperidine derivatives as structural components of neurotropic drugs. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2021;20(2):8–17. (In Russ.) DOI: 10.22263/2312-4156.2021.2.8.
7. Sokolov D.N., Borisova M.S., Zhukova N.A., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. 3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-2-[(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)methyl]-1,3-thiazolidin-4-one, which has antiulcer and anti-inflammatory activity. Patent RUS № 2643669 C1. 05.02.2018. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39264050>. Accessed: 11.07.2022. (In Russ.)
8. Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(2):709–752. DOI: 10.1002/med.21634.
9. Fatima A., Mohemmed F.Kh., Wasim A., Mohammad M.A., Lalit M.N., Sumit K.K., Mymoona A., Suhel P., Syed M.H., Mohammad S., Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;167:324–356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015.
10. Popova E.P. Comparison of the effects of I class antiarrhythmics Ethmozine, Ethacizin on spectral characteristics of cardiac rhythm variability in rats. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):46–51. (In Russ.)
11. Han C., Wirianto M., Kim E., Burish M.J., Yoo S.H., Chen Z. Clock-modulating activities of the anti-arrhythmic drug moricizine. *Clocks & sleep*. 2021;3(3):351–365. DOI: 10.3390/clocksleep3030022.
12. Aziz M.N., Panda S.S., Shalaby E.M., Fawzy N.G., Girgis A.S. Facile synthetic approach towards vasorelaxant active 4-hydroxyquinazoline-4-carboxamides. *RSC Advances*. 2019;9(49):28534–28540. DOI: 10.1039/C9RA04321G.
13. Pourshojaei Y., Abiri, A., Eskandari K., Haghighijoo Z., Edraki N., Asadipour A. Phenoxyethyl piperidine/morpholine Derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Scientific reports*. 2019;9(1):1–19. DOI: 10.1038/s41598-019-56463-2.
14. Ying H., Tao S., Wang J., Ma W., Chen K., Wang X., Ouyang P. Expanding metabolic pathway for de novo biosynthesis of the chiral pharmaceutical intermediate L-pipecolic acid in *Escherichia coli*. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):1–11. DOI: 10.1186/s12934-017-0666-0.
15. Riazanova O.V., Aleksandrovich Yu. S. The Use of Levobupivacaine for the Regional Anesthesia/Analgesia in the Obstetrical and Gynecological Practice. Literature Review. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;63(1):16–20. (In Russ.)
16. Hussain N., Brull R., Sheehy B., Essandoh M.K., Stahl D.L., Weaver T.E., Abdallah F.W. Perineural Liposomal Bupivacaine Is Not Superior to Nonliposomal Bupivacaine for Peripheral Nerve Block Analgesia. *Anesthesiology*. 2021;134(2):147–164. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003651.

17. Son S., Jang M., Lee B., Jang J.P., Hong Y.S., Kim B. Y., Ahn J. S. A pipercolic acid-rich branched cyclic depsipeptide ulleungamide C from a Streptomyces species induces G0/G1 cell cycle arrest in promyelocytic leukemia cells. *The Journal of Antibiotics*. 2021;74(3):181–189. DOI: 10.1038/s41429-020-00385-z.
18. Brückner H., Degenkolb T. Sequences of Tolypins, Insecticidal Efrapeptin-Type Peptaibiotics from Species of the Fungal Genus Tolypocladium. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(7):e2000276. DOI: 10.1002/cbdv.202000276.
19. Alsamarrai A. S., Abdulghani S. S. Microwave-assisted synthesis, structural characterization and assessment of the antibacterial activity of some new aminopyridine, pyrrolidine, piperidine and morpholine acetamides. *Molecules*. 2021;26(3):533. DOI: 10.3390/molecules26030533.
20. Demchenko A., Bobkova L., Yadlovskiy O., Buchtiarova T., Demchenko S. Synthesis and Biological Activity of New [1, 3] Thiazolo [4, 5-d] pyridazin-4 (5H)-ones. *Scientia Pharmaceutica*. 2016;84(2):255–268. DOI: 10.3797/scipharm.1505-16.
21. Wiczorek-Błauz A., Błauz A., Rychlik B., Plažuk D. The synthesis and biological activity of the 3-ferrocenylpropenamides derived from 5 (4H)-oxazolones. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2021;953:122026. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122026.
22. Murahari M., Kharkar P. S., Lonikar N., Mayur Y. C. Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking and QSAR studies of 2, 4-dimethylacridones as anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*. 2017;130:154–170. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.02.022.
23. Zaki R. M., El-Dean A. M. K., Radwan S. M., Saber A. F. A Convenient Synthesis, Reactions and Biological Activity of Some New 6H-Pyrazolo[4',3':4,5]thieno[3,2-d][1,2,3]triazine Compounds as Antibacterial, Anti-Fungal and Anti-Inflammatory Agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2018;29:2482–2495. DOI: 10.21577/0103-5053.20180127.
24. Rathore A., Asati V., Kashaw S. K., Agarwal S., Parwani D., Bhat-tacharya S., Mallick C. The Recent Development of Piperazine and Piperidine Derivatives as Antipsychotic Agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(3):362–379. DOI: 10.2174/1389557520666200910092327.
25. Turan N., Özkay Ü. D., Can N. Ö., Can Ö. D. Investigating the antidepressant-like effects of some benzimidazole-piperidine derivatives by in-vivo experimental methods. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2019;15(3):341–346. DOI: 10.2174/1570180815666181004103112.
26. Fu D. J., Liu S. M., Yang J. J., Li J. Novel piperidine derivatives as colchicine binding site inhibitors induce apoptosis and inhibit epithelial-mesenchymal transition against prostate cancer PC3 cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2020;35(1):1403–1413. DOI: 10.1080/14756366.2020.1783664.
27. Abdelshaheed M. M., Fawzy I. M., El-Subbagh H. I., Youssef K. M. Piperidine nucleus in the field of drug discovery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1):1–11. DOI: 10.1186/s43094-021-00335-y.
28. Cao X., Zhang Y., Chen Y., Qiu Y., Yu M., Xu X., Zhang G. Synthesis and biological evaluation of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(22):10017–10039. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01096.
29. Dyusebaeva M. A., Zhenis Zh., Akhmedova Sh. S. Synthesis of acetylene alcohols of heterocyclic type and the acyl derivatives. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. 2015;1(77):37–41. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.15328/cb490>.
30. Berillo A. D., Dyusebaeva A. M. Synthesis of hydrazides of heterocyclic amines and their antimicrobial and spasmolytic activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(7):1036–1043. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.04.009.
31. Vasilyuk A. A. Study of the antipyretic activity of new piperidine derivatives in a model of yeast-induced fever. *Fundamental'naja nauka v sovremennoj medicene*. 2021;365–368. (In Russ.)
32. Ul Amin Mohsin N., Ahmad M. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. *Braz. J. Pharm Sci*. 2020;56. DOI: 10.1590/s2175-97902019000418325.
33. Singh J., Sharma D., Bansal R. Synthesis and Biological Evaluation of 2-substituted-6-(morpholinyl/piperidinyl)pyridazin-3(2H)-ones as Potent and Safer Anti-inflammatory and Analgesic Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54(5):2935–2945. DOI: 10.1002/jhet.2905.
34. Ragab A., Elsis D. M., Ali O. A. A., Abusaif M. S., Askar A. A., Farag A. A., Ammar Y. A. Design, synthesis of new novel quinoxalin-2(1H)-one derivatives incorporating hydrazone, hydrazine, and pyrazole moieties as antimicrobial potential with *in-silico* ADME and molecular docking simulation. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022;15(1):103497. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103497.
35. Ammar Y. A., Farag A. A., Ali A. M., Ragab A., Askar A. A., Elsis D. M., Belal A. Design, synthesis, antimicrobial activity and molecular docking studies of some novel di-substituted sulfonylquinoxaline derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104164. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104164.
36. Sharma L., Choudhary P. C. Environmentally Benign Synthesis of 2-Substituted-4,6-Diaryl Pyrimidines Using Inorganic Solid Supports and their Biological Screening. *Int. j. innov. res. sci. eng. technol*. 2021;6(8):1152–1158.
37. Gul S., Abbasi M. A., Khan K. M., Nafeesa K., Siddiq A., Akhtar M. N., Subhani, Z. Synthesis, antimicrobial evaluation and hemolytic activity of 2-[[5-alkyl/aralkyl substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]acetamide derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017;21:425–433. DOI: 10.1016/j.jscs.2014.04.005.
38. Pocza A., Krzeczynski P., Tobiasz J., Rogalska A., Gajek A., Marczak A. Synthesis and In Vitro Activity of Novel Melphalan Analogs in Hematological Malignancy Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1760. DOI: 10.3390/ijms23031760.
39. Aktar B. S. K., Oruç-Emre E. E., Demirtaş İ., Yağlıoğlu A. Ş., İyidoğan A. K., Güler Ç., Adem Ş. Synthesis and biological evaluation of novel chalcones bearing morpholine moiety as antiproliferative agents. *Turkish Journal of Chemistry*. 2018;42(2):482–492. DOI: 10.3906/kim-1705-28.
40. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J. M., Turos E. Synthesis, docking and evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activity of novel morpholine capped β -lactam derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;102:104091. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104091.
41. Matralis A. N., Kourounakis A. P. Optimizing the Pharmacological Profile of New Bifunctional Antihyperlipidemic/Antioxidant Morpholine Derivatives. *ACS Med Chem Lett*. 2018;10(1):98–104. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.8b00469.
42. Nurkenov O. A., Ibrayev M. K., Satpaeva Zh. B., Dauletzhanova Zh. T., Seilkhanov T. M. Synthesis and study of antioxidant activity of hydrazone and thiosemicarbazidebased on N-morpholinoacetic acid hydrazide. *Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series*. 2018;1(89):22–26.
43. Aydin A., Duygu B. C., Ruya K., Parham T., Yetkin G., Muhittin A., İlhami G. Novel morpholine liganded Pd-based N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antidiabetic and anticholinergic properties. *Polyhedron*. 2019;159:345–354. DOI: 10.1016/j.poly.2018.11.048.
44. Prikhodko V. A., Sysoev Y. I., Okovityi S. V. Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):16–35. DOI: 10.17816/phf21381.
45. Kajukova L. A., Uzakova A. B., Baitursynova G. P., Dyusembayeva G. T., Shulgau Z. T., Gulyaev A. E., Sergazy Sh. D. Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase by New Derivatives of β -aminopropionamidoximes. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2019;53(2):37–41. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-2-37-41.
46. Mamatha S. V., Mahesh B., Sagar B. K., Meenakshi S. K., Synthesis, characterization, crystal structure biological activity of 4-[2-[5-(4-fluoro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl]-ethyl]-morpholine. *Journal of Molecular Structur*. 2019;1196:186–193. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.06.065.
47. Bhat M., Belagali S. L., Guanidinyl benzothiazole derivatives: synthesis and structure activity relationship studies of a novel series of potential antimicrobial and antioxidants. *Res. Chem. Intermed*. 2016;42(7):6195e6208. DOI: 10.1007/s11164-016-2454-6.