

УДК 615.273.53; 547.587.51; 615.322; 544.165

СИНТЕТИЧЕСКИЕ, КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНА

А.З. Абышев¹, К.Б. Нгуен^{1*}

Резюме. Кумарины (известные как производные 2Н-1-бензопиран-2-она или 2Н-хромен-2-она) в отличие от других групп гетероциклических соединений имеют более разнообразные структуры. Они представляют собой важный класс фармакологических агентов, обладающих целым рядом различных физиологических свойств, в том числе противоопухолевой, антиоксидантной, противовоспалительной, антиВИЧ-, антикоагулянтной, антибактериальной, анальгезирующей, сравнительной иммуномодуляцией. В последнее время кумарины привлекают внимание исследователей, работающих в различных областях науки. Очевидно, это связано с тем, что многие вещества из этого класса гетероциклических соединений оказались источником разработки высокоактивных лекарственных средств для лечения нескольких заболеваний. Многие из этих веществ представляют собой комбинированные (гибридные) молекулы, которые разработаны с использованием концепции молекулярной гибридизации и проявляют различные виды фармакологической активности. В этом обзоре основное внимание будет уделено последним достижениям в области исследования молекулярных и клеточных механизмах действия комбинированных производных кумарина, участвующих в отношениях между «структурой и активностью» (SAR) этих чрезвычайно интересных гетероциклических соединений.

Ключевые слова: кумарины, отношения между «структурой и активностью», противораковое, антиоксидантное, антикоагулянтное, противовоспалительное, противомикробное действие.

SYNTHETIC COVALENTLY COMBINED DERIVATIVES OF 2H-1-BENZOPYRAN-2-ONE

A.Z. Abyshev¹, C.B. Nguyen^{1*}

Abstract. Coumarins (also known as 2H-1-benzopyran-2-one or 2H-chromen-2-one), in contrast to other groups of heterocyclic compounds, are of many different structures. They constitute an important class of pharmacological agents possessing a range of different physiological activities including anti-cancer, anti-oxidant, anti-inflammation, anti-HIV, anticoagulant, anti-bacterial, analgesic, comparative immune-modulation. Recently, coumarins have attracted intense research interest in various fields of science. Of great interest is the possibility that many substances from this class of heterocyclic compounds could be a source of the development of highly active drugs for the therapy of several diseases. Many of these agents are combined (hybrid) molecules, which are designed through concept of molecular hybridization and have shown multiple pharmacological activities. This review will focus on recent advances in the molecular and cellular mechanisms of the action of the combined coumarin derivatives involved in the relationship between the «structure and activity» (SAR) of these highly interesting heterocyclic compounds.

Keywords: coumarins, structure-activity relationship, anti-cancer, anti-oxidant, anti-coagulant, anti-inflammation, anti-microorganism.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 93009, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, 14 A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: nguyencongbang.ru@gmail.com

Тел.: +7 (900) 621 81 68

ВВЕДЕНИЕ

Среди разнообразных гетероциклических соединений в практическом отношении весьма важными являются вещества ряда 2Н-1-бензопиран-2-она (кумарина) и его многочисленные природные и синтетические производные. Эти соединения, к которым в настоящее время привлечено внимание химиков, биохимиков, фармакологов и клиницистов, представляются интересными и перспективными для создания ряда новых, наиболее активных лечебных препаратов с ценным терапевтическим эффектом, особенно для лечения болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний. Широкие фарма-

кологические исследования указанной группы веществ начались сравнительно недавно, но уже сейчас препараты кумаринового ряда широко применяются в медицинской практике для лечения различных заболеваний [1]. Эти препараты, как правило, созданы на основе синтетических, ковалентно комбинированных производных кумарина или же модификаций имеющихся в них заместителей, либо введением в различные положения кумаринового ядра аминоалкильных, сложноэфирных и других радикалов [1–3]. Однако следует отметить, что многочисленные индивидуальные кумариновые производные пока не получили всесторонней фармакологической оценки.

Тем не менее существует немало доказательств того, что кумарины являются ведущими соединениями для разработки противовирусных препаратов против ВИЧ, антикоагулянтов непрямого действия, антагонистов ионов кальция и др. Описание прогресса в области открытия, изучения структур, а также зависимости «структура – активность» у кумаринов, например, с антиВИЧ-активностью – задача очень непростая. Однако следует установить взаимосвязь имеющихся результатов, которая поможет исследователям в процессе открытия и развития новых, более активных природных и синтетических соединений, а также создания на их основе новых высокоактивных лекарственных препаратов. Кроме того, вполне возможно модифицировать структуры многих природных кумаринов, то есть получить полусинтетические кумариновые производные ведущих соединений с антиВИЧ-активностью с целью разработки новых препаратов против СПИДа. При этом методы молекулярного моделирования могут быть потенциальным инструментом развития этого научного направления, поскольку они позволяют усовершенствовать методы создания, визуализации, анализа и хранения модели комплексных молекулярных систем, которые могут помочь интерпретировать отношения «структура – активность».

СИНТЕЗ КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Определенный теоретический и практический интерес представляет сочетанное применение ковалентно комбинированных иммунобиологических и химиопрепаратов, стимуляторов неспецифического иммунитета. Нами синтезировано более 150 таких новых соединений и изучена их противовирусная активность. Результаты этих исследований широко представлены в монографиях [1–5] и обзорных статьях [6–9].

На данном этапе исследований полученные экспериментальные данные показывают, что противовирусная активность таких комбинированных соединений, особенно их пролонгированных форм, превосходит активность известных противовирусных препаратов, таких как ацикловир, азидотимидин, ремантадин и др. Поэтому мы считаем, что интенсивный целенаправленный поиск новых высокоактивных противовирусных и других средств пролонгированного действия следует вести именно в этом направлении, так как в данном случае имеется возможность создания поливалентных химиотерапевтических препаратов, состоящих из нескольких комбинированных соединений с различными химиопрепаратами (например, ацикловиром, азидотимидином и другими нуклеиновыми основаниями) или же иммуномодуляторами, конъюгированными с соответствующими антителами и химиопрепаратами. Особое внимание при этом следует обратить на гидрофобно-гидрофильный характер исследуемых комбини-

рованных соединений, поскольку, как показали наши исследования, наиболее активными в отношении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и вирусных инфекций оказались главным образом гидрофобные соединения [1–9].

Синтез таких ковалентно комбинированных соединений осуществляли в соответствующих условиях химических реакций либо при прямом взаимодействии исходных субстанций – производных кумарина с таковыми различных лекарственных препаратов, либо при использовании подходящих спейсеров для их конденсации. Строение синтезированных комбинированных соединений установлено с использованием современных физико-химических и спектральных методов [1–9]. Структуры некоторых из них представлены на рисунках 1 и 2.

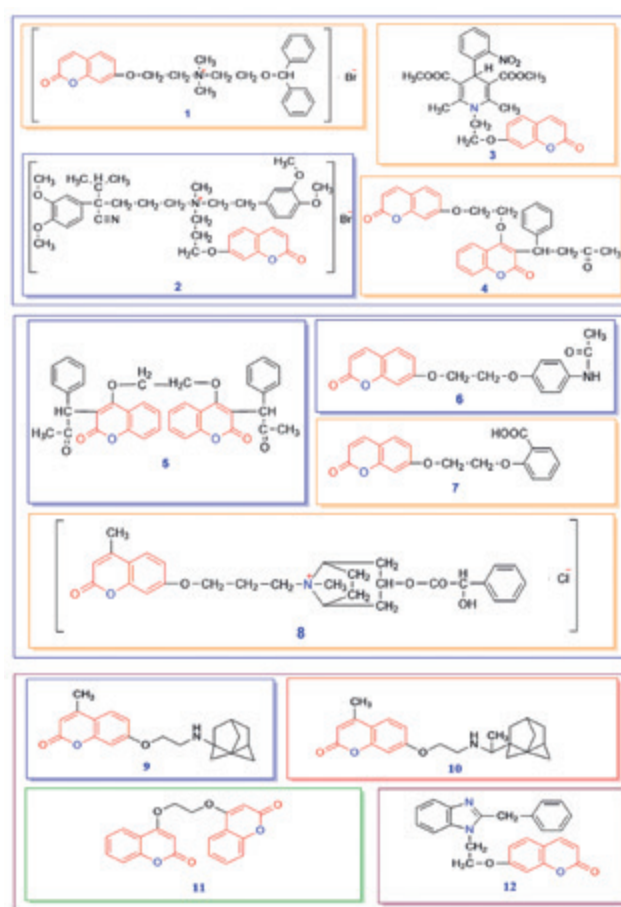


Рисунок 1. Комбинированные лекарственные субстанции:

1 – димедрол – 7-БЭК; 2 – верапамил – 7-БЭК; 3 – нифедипин – 7-БЭК; 4 – варфарин – 7-БЭК; 5 – димер варфарина; 6 – парацетамол – 7-БЭК; 7 – салициловая кислота – 7-БЭК; 8 – гоматропин – 4-Ме-БЭК; 9 – амантадин – 4-Ме-БЭК; 10 – ремантадин – 4-Ме-БЭК; 11 – димер 4-оксикумарина; 12 – дибазол – 7-БЭК

В настоящее время зарубежными авторами также синтезированы многочисленные комбинированные соединения, результаты широко представлены в мировой литературе [10–24]. В этих работах в основном рассматриваются результаты синтеза и изучения фар-

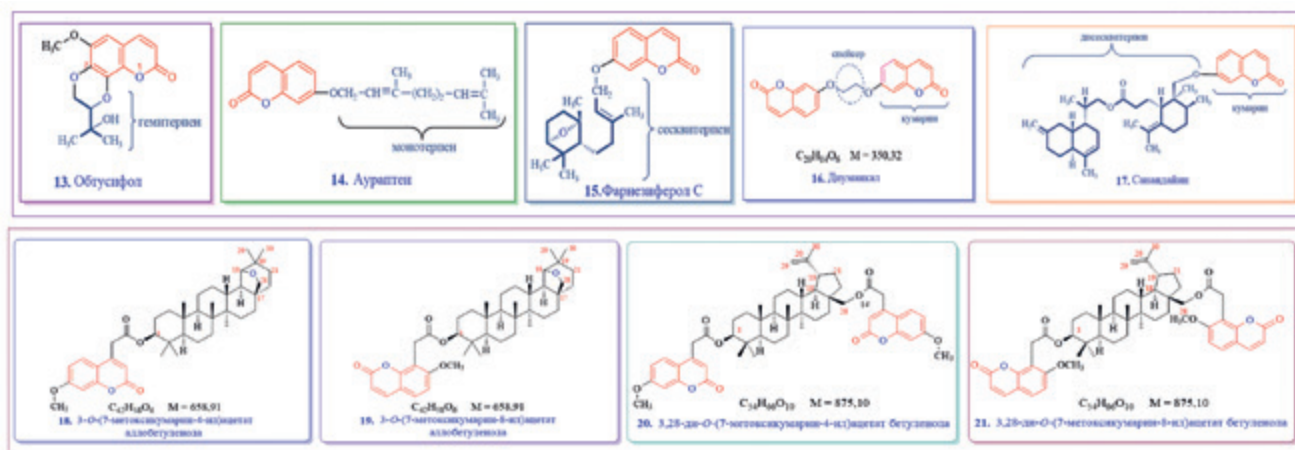


Рисунок 2. Структуры некоторых перспективных комбинированных соединений

макологических свойств димерных производных кумарина, особенно аналогов дикумарола, ковалентно комбинированных с различными гетероцическими соединениями. Ниже представлены структуры некоторых из них, наиболее перспективных для специалистов в области экспериментальной и клинической фармакологии (рисунок 3, 22-54).

При этом следует особенно подчеркнуть, что при комбинировании различных субстанций соответствующих лекарственных препаратов с производными кумарина полученные конъюгаты не только приобретают более выраженную пролонгированную фармакологическую активность, но и проявляют интенсивную флуоресценцию, что позволяет использовать

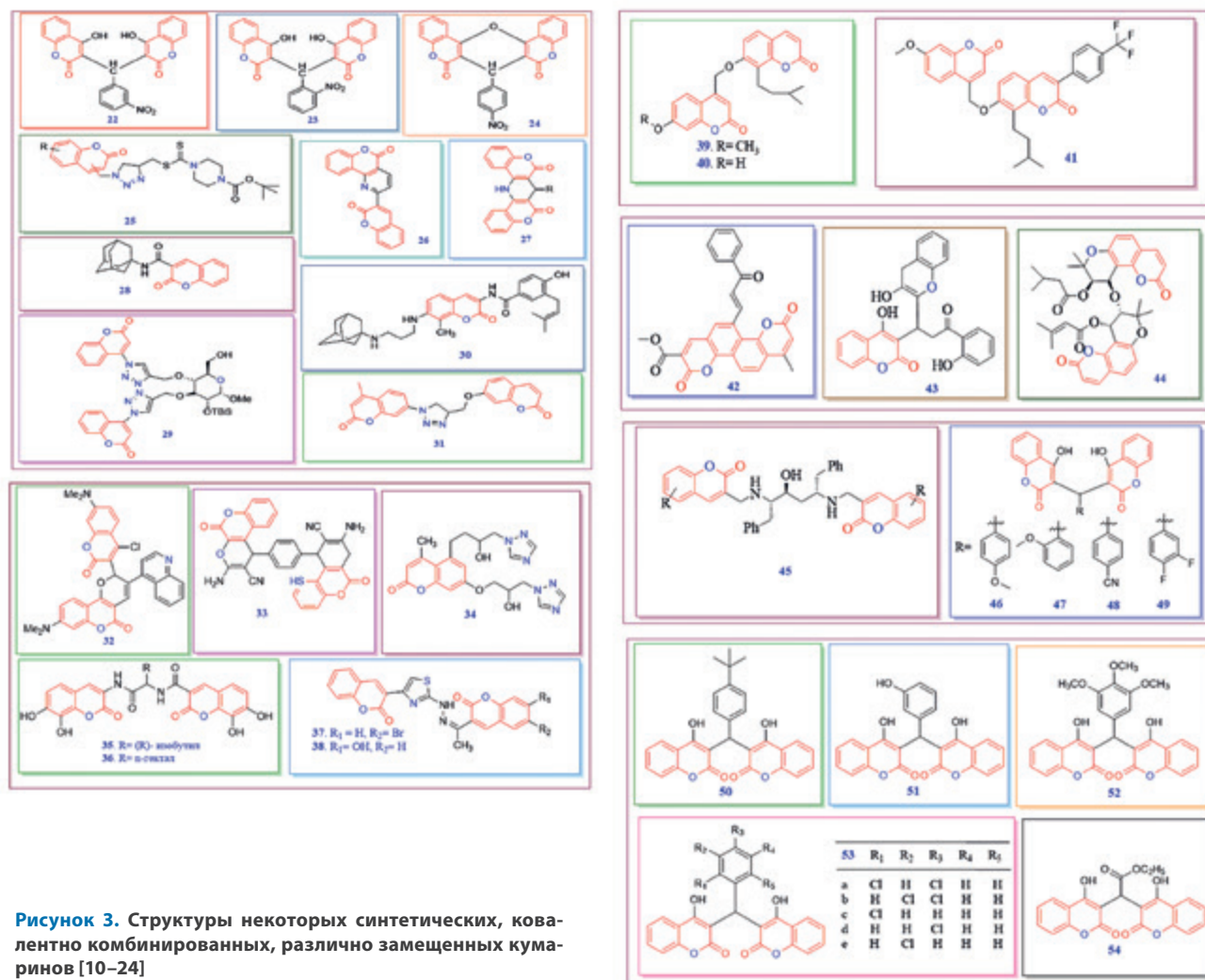


Рисунок 3. Структуры некоторых синтетических, ковалентно комбинированных, различно замещенных кумаринов [10-24]

это свойство не только для разработки высокочувствительных флуориметрических методов контроля их качества при производстве, но и для создания новых лечебно-профилактических препаратов и иммунологические диагностикумы для определения антигенов различных вирусов – гриппа, герпеса и ВИЧ – в биологических жидкостях. Это научное направление развивается нами в течение многих лет, полученные результаты обобщены в монографии **А.З. Абышева, Э.М. Агаева и А.А. Абдулла-заде «Природные и синтетические антигены»**, изданной в 2007 году [25].

СИНТЕЗ КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫХ СУБСТРАТОВ

В настоящее время это новое научное направление в области синтеза и анализа конъюгированных (комбинированных) антигенов интенсивно развивается не только нами, но и многими научными центрами за рубежом и широко освещается в научной литературе. Ниже представляем некоторые результаты в качестве важной информации для специалистов, работающих в данной области.

Следует заметить, что совсем недавно в литературе освещались достаточно интересные работы по синтезу ковалентно комбинированных биологических субстратов. Например, в работе японских исследователей представлены результаты изучения фузариелина А [26] (**55**, FSA), обладающего антигрибковыми и антипролиферативными свойствами. Авторы проводили комбинирование с фузариелином А 7-N-диметил-3-карбоксикумарина, замещенного азидофенилом (**56**, CAFSA) (рисунки 4, 5).



Рисунок 4. Структуры FSA (**55**) и CAFSA (**56**) [26]

В другой работе, посвященной исследованию ингибиторов протеазы ботулинического нейротоксина типа В (**59**), рассматривается вопрос о применении флуоресцентных свойств комбинированного соединения в анализе ферментных образцов легкой цепи ботулинического нейротоксина с целью отслеживания реакций, катализируемых данными ферментами [27]. Известно, что ботулинический нейротоксин состоит из двух цепей: тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа).

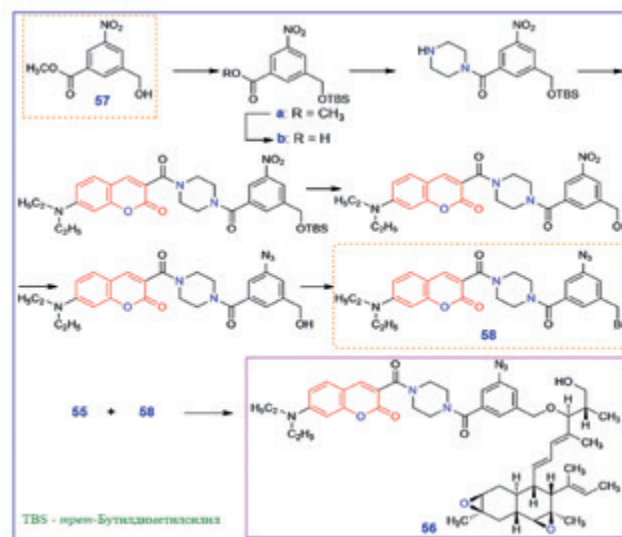


Рисунок 5. Синтез комбинированного CAFSA [26]

Ботулотоксин в виде высокомолекулярного комплекса малотоксичен и является прототоксином. В результате мягкого протеолиза, осуществляемого эндогенными протеазами, прототоксин распадается на два компонента: L-лёгкий и H-тяжёлый. L-компонент оказывает токсическое действие на клетку-мишень, проявляющееся в угнетении нервно-мышечной передачи, что является причиной интенсивного поиска ингибиторов эндогенных протеаз. H-компонент осуществляет прикрепление к рецептору клетки-мишени. Это исследование позволяет определить ингибиторы протеазы ботулинического нейротоксина и изучить их кинетические параметры (рисунк 6), что чрезвычайно важно при синтезе соответствующих ингибиторов.

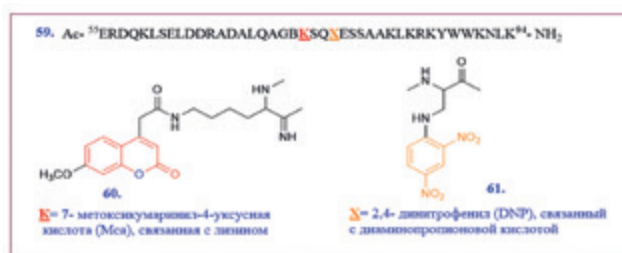


Рисунок 6. Структура синтетической легкой цепи протеазы (BoNT/B), комбинированной с 7-метокси-4-уксусной кислотой (**60**) и 2,4-динитрофенолом (**61**) [27]

Группа американских исследователей изучала сульфаниламиды в качестве ингибиторов карбоангидразы IX – фермента, преобладающего в опухолевых клетках [28]. Ими установлено, что активность фермента повышается в условиях гипоксии, что способствует ацидозу и дальнейшему прогрессированию рака. Полагают, что сульфаниламидные ингибиторы являются перспективными для противораковой терапии. Они накапливаются только в гипоксических

клетках, содержащих карбоангидразу IX. Поэтому для отслеживания связывания сульфаниламидных ингибиторов с гипоксическими клетками и проникновения через клеточную мембрану их метят флуоресцирующими реагентами – производными кумарина (**62**), флуоресцеина (**63**) и др. (рисунок 7) [29].

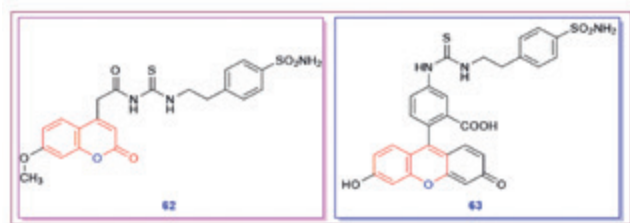


Рисунок 7. Структура субстрата сульфаниамида, комбина-
ванного 7-метокси-4-уксусной кислотой и флуоресцеином [28]

Следующее исследование посвящено цитохро-
му P450 3A4 [29], важному представителю цитохро-
мов P450, принимающему участие в метаболизме бо-
лее 50% лекарственных препаратов. Комбинирование
данного субстрата проведено с использованием дру-
гих флуоресцентных реагентов, например диазафла-
виновой группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установ-
лено, что при взаимодействии лекарственных веществ
в организме происходит ингибирование каталитичес-
кой активности цитохрома P450 3A4, что может при-
водить к серьезным токсическим эффектам. Поэтому
при изучении новых лекарственных препаратов обя-
зательно тестируют потенциал ингибирования цито-
хрома P450 *in vitro*. В настоящее время для этой цели
создан новый метод исследования сродства лекарст-
венного препарата к цитохрому P450 3A4 с приме-
нением диазафлавиона. В приведенной в статье экспери-
менте тестостерон (**64**) пометили по 6-β-положению
флуоресцирующей диазафлавиновой группой и пока-
зали, что при вытеснении флуоресцентного производ-
ного тестостерона из активного центра цитохрома
P450 3A4 (**65**) исследуемым лекарственным препара-
том [например, нифедипином (**66**)] можно произво-
дить измерение флуоресценции и оценивать хими-
ческое сродство цитохрома P450 к новому препарату
64-67 (рисунки 8, 9).

В наших многолетних исследованиях для комби-
нирования различных биологически важных низко-
молекулярных лекарственных препаратов и биополи-
меров преимущественно используются производные
кумарина. При этом применяются различные, специ-
ально разработанные для этой цели технологии син-
теза и фотореакции. Последняя является включающим
одну стадию информативным тестом при изучении

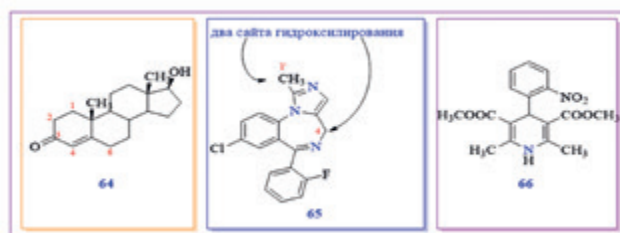


Рисунок 8. Модель субстрата CYP3A4 [29]

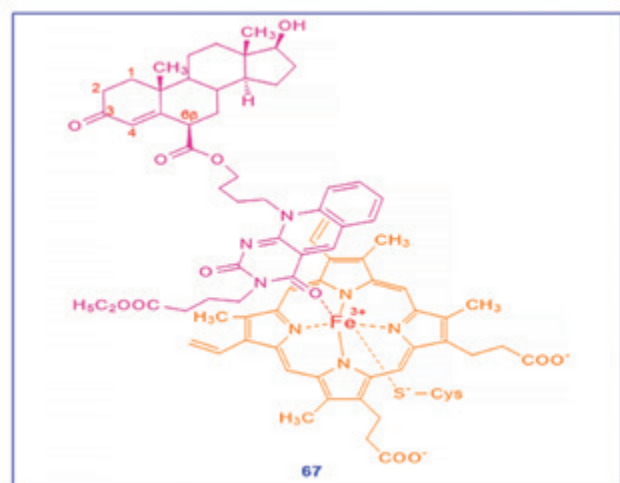


Рисунок 9. Структура соединения, образованного при ком-
бинировании диазафлавиона с гем-тиолатом ко-фактора
CYP3A4 [29]

конформации и динамики взаимодействия макромо-
лекул с низкомолекулярными соединениями [25] (ри-
сунк 10) .

Другим путем одностадийного мечения биополи-
меров является присоединение через сульфогидриль-
ные группы. Так, при использовании производных ма-
леинимида последний избирательно присоединяется
к сульфогидрильным группам белка, образуя кова-
лентную связь (рисунок 10), причем в некоторых слу-
чаях флуоресцентный реагент не обладает собствен-
ной флуоресценцией, а меченый продукт реакции
приобретает способность флуоресцировать (см. схе-
му синтеза **72** и **73** на рисунке 10). На рисунках 10 и 11
представлены структуры некоторых низкомолекуляр-
ных лекарственных веществ и биополимеров (рисунок
11), комбинированных с 7-(2'-бромэтокс)-кумарином
(БЭК, **71**), 4-метил-7-(2'-бромэтокс)-кумарином
(4-МБЭК, **74**) и 4-метил-7-(3'-хлорпропокси)-кумарином
(4МХПК, **75**). Мечение различных иммуноглобулинов
типа IgG – SH осуществлено 7-N-диэтил-3-малеимидил-
кумарином (НДЭМК) (**80-82**).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеизложенных данных вытекает, что мо-
номерные кумарины и их комбинированные произ-
водные представляют собой группу высокоактивных

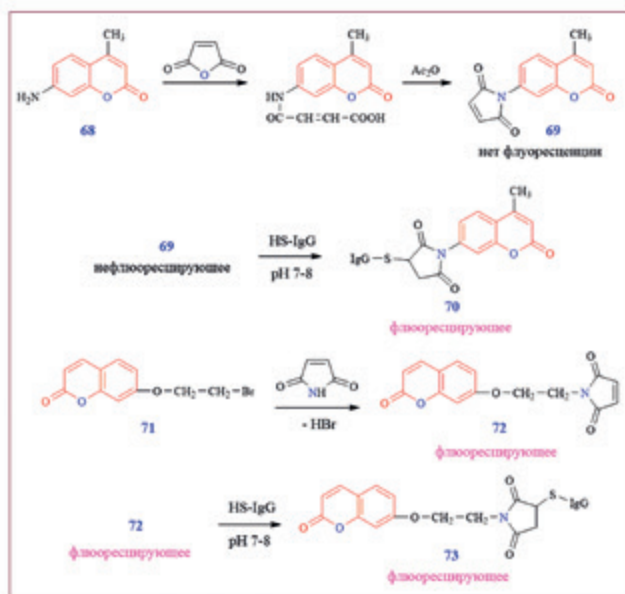


Рисунок 10. Схема синтеза 7-(малеимидил) – 4-метилкумарина (МИМК) (69), 7-(2'-малеимидил-этиленокси)-кумарина (МИЭК) (72) и их взаимодействия с сульфгидрильной группой белковых молекул (70, 73) [25]

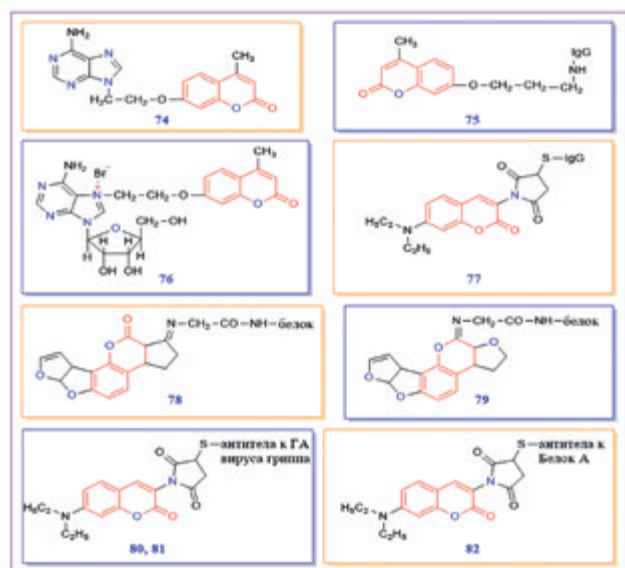


Рисунок 11. Комбинированные биополимеры: 74 – аденил-4-МЭК, 75 – 4-МХПК-IgG, 76 – аденозил-4-МЭК, 77 – НДЭМК-IgG, 78 и 79 – афлатоксины-белок, 80 и 81 – НДЭМК – антитела к ГА вируса гриппа, продуценты – козы, ослы, 82 – НДЭМК – антитела к ГА вируса гриппа, продуценты – кролики, и НДЭМК – антитела к белку А [26]

гетероциклических соединений, проявляющих разнонаправленные фармакологические свойства. По этой причине выделение и структурная характеристика производных кумарина вместе с развитием новых синтетических методов, а также их биологические свойства являются чрезвычайно интересной областью для большого числа исследователей, прежде всего химиков, биохимиков, фармакологов, клиницистов и практических врачей.

Поэтому изучение этой перспективной группы веществ и разработка новых синтетических стратегий является одним из важнейших научных направлений исследований при создании новых высокоактивных субстанций и их лекарственных форм.

Кроме того, еще более важно подчеркнуть, что метаболические исследования, связанные с биотрансформацией кумарина и его производных, на самом деле являются уникальной областью современной науки.

В течение многих лет нами были предприняты усилия по изучению многочисленных природных и синтетических производных кумарина с целью создания новых лекарственных препаратов изначально на основе простых кумаринов и их аналогов, а затем более сложных комбинированных форм. Неудивительно, что при этом возникало много вопросов, связанных с созданием новых соответствующих структур и их фармакологической активностью, то есть с взаимоотношениями «структура-активность», на которые до сих пор нет соответствующего ответа. Тем не менее мы считаем необходимым продолжить поиск в этой области, особенно в части, относящейся к синтезу и анализу комбинированных лекарственных веществ.

Поэтому, исходя из результатов, изложенных в данной статье и в других обзорных статьях, опубликованных ранее, по общим фармакологическим и биохимическим свойствам ковалентно комбинированных соединений кумаринового ряда, мы можем заключить, что рассматриваемая группа веществ действительно является наиболее перспективной и высокоактивной и на ее основе возможно разрабатывать современные, избирательно действующие и безопасные лекарственные препараты.

Подтверждением вышеизложенного являются результаты проведенных нами обширных фундаментальных и прикладных исследований, подробно изложенные в многочисленных публикациях и монографиях, а для ряда наиболее высокоактивных комбинированных соединений [диуманкала, декурсинола, обтусифола, иммунокора, беказола, гетеровира-ГА (IgG-МИЭК), гетеровира-НВs (IgG-МИЭК) и др.], которые успешно прошли доклинические испытания, разработаны соответствующие лекарственные формы (таблетки, растворы и лиофилизаты) и нормативные документы (ФС, ФСП, лабораторные и промышленные регламенты производства, инструкции по медицинскому применению и др.), необходимые для клинических испытаний. Из них субстанция диуманкала, ее государственный стандартный образец и лекарственные формы («Диуманкал форте» и «Анкардин форте») в виде таблеток по 0,01 г одобрены Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России как антиангинальные средства (протокол № 10 от 27.06.96),

успешно прошли клинические испытания в клиниках Санкт-Петербургского НИИ кардиологии имени В.А. Алмазова, Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова, Волгоградского медицинского университета, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербургского северо-западного медицинского университета имени И.И. Мечникова и приказом Министра здравоохранения Российской Федерации (приказ № 202 от 14.07.97) разрешены к применению в медицинской практике для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых. Результаты данных исследований защищены патентами Российской Федерации (патент России № 1836086 / А.З. Абышев, П.П. Денисенко, М.П. Пухов; патент России № 2155036 / А.З. Абышев, Г.И. Дьячук; патент России № 2187303 / А.З. Абышев, Э.М. Агаев, О.В. Марищенко).

ЛИТЕРАТУРА

1. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Р.А. Абышев. Природные и синтетические кумарины и флавоноиды. – Санкт-Петербург-Баку: Прима, 2014. 463 с.
2. А.З. Абышев, В.Х. Нгуен. Природные и синтетические тритерпеноиды. – Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2015. 284 с.
3. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Е.В. Семенов. Антагонисты ионов кальция нового поколения. – Баку: АМУ, 2003. 236 с.
4. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Ю. Б. Керимов, Химия и фармакология природных кумаринов. – Баку: Caspian Supplies, 2003. 112 с.
5. A.Z. Abyshev, E. M. Agayev, A.A. Abdulla-zade, A.B. Guseynov. The development of new cardiovascular, immunomodulating and antiviral drugs. – Baku: Uniprint, 2004. 46 p.
6. А.З. Абышев, Р.А. Абышев, С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда. Ч. 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5. № 1. С. 34–41.
7. А.З. Абышев, Р.А. Абышев, С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда. Ч. 2 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5. № 2. С. 25–34.
8. А.З. Абышев, Р.А. Абышев, С.В. Гадзиковский, В.Х. Нгуен, В.А. Морозова. Современное состояние синтеза и исследования антиВИЧ-активности соединений ряда 2Н-1-бензопиран-2-она // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 33. № 1. С. 1–21.
9. A.Z. Abyshev, E.M. Agaev, E.A. Solodskaya, S.V. Gadzikovskiy, D.L. Nguyen, V.H. Nguyen. Synthesis and investigation of physical and chemical properties of diagnostic drugs labeled with fluorescent label of the 2H-1-benzopyran-2-one type // Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal. 2012. V. 12. № 2. P. 11–19.
10. G.M. Fernanda, G.M. Joaquin et al. Coumarin heterocyclic derivatives: Chemical synthesis and pharmacological activity // Natural Product Reports. 2015. V. 32. № 10. P. 1472–1507.
11. N.M. Cuong et al. Paratrimerins A and B, Two New Dimeric Monoterpene-Linked Coumarin Glycosides from the Roots and Stems of *Paramignya trimera* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2015. V. 63. № 11. P. 945–949.
12. F. Borges et al. Simple Coumarins: Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry // Frontiers in Medicinal Chemistry. 2009. V. 4. P. 23–85.
13. A. Nocentini, F. Carta, M. Ceruso. Click-tailed coumarins with potent and selective inhibitory action against the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2015. V. 23. № 21. P. 6955–6966.
14. A. Nocentini, F. Carta et al. Synthesis and bioactive evaluation of a novel series of coumarinazoles // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014. V. 24. № 15. P. 3605–3608.
15. J. Xu, J. Ai, S. Liu et al. Design and synthesis of 3,3'-biscoumarin-based c-Met inhibitors // Org. Biomol. Chem. 2014. V. 12. № 22. P. 3721–3734.
16. R. Gali, J. Banothu. One-pot multicomponent synthesis of indole incorporated thiazolylcoumarins and their antibacterial, anticancer and DNA cleavage studies // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2015. V. 25. № 1. P. 106–112.
17. O. Talhi, M. Schnekenburger et al. Bis (4-hydroxy-2H-chromen-2-one): Synthesis and effects on leukemic cell lines proliferation and NF- κ B regulation // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014. V. 22. № 11. P. 3008–3015.
18. Z. Huiping, S.J. Brian Blagg. Novobiocin analogues with second-generation noviose surrogates // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2013. V. 23. № 2. P. 552–557.
19. R. Vardanyan, V. Hruby. Synthesis of essential drugs. – Elsevier. 2006. P. 323–335.
20. J. Joubert, S. van Dyk. Synthesis and evaluation of fluorescent heterocyclic aminoadamantanes as multifunctional neuroprotective agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2011. V. 19. № 13. P. 3935–3944.
21. V.S. Koeni, K.J. Manoj et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel biscoumarin–chalcone hybrids // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2011. V. 21. № 15. P. 4480–4484.
22. L. You, R. An, X. Wang, Y. Li. Discovery of novel osthole derivatives as potential anti-breast cancer treatment // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010. V. 20. № 24. P. 7426–7428.
23. H.Y. Zhou, F.Q. Dong et al. Antitumor Activities of Biscoumarin and Dihydropyran Derivatives // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2016 V. 26. № 16. P. 3876–3880.
24. P. Santhosh et al. Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives. – San Diego: Academic Press, 2016. 182 p.
25. А.З. Абышев, Э.М. Агаев, А.А. Абдулла-заде. Природные и синтетические антигены. – Баку: Verje, 2007. 344 с.
26. N.T. Salzameda, J.T. Barbieri, K.D. Janda. Identification of binding proteins of fusarielin A as actin and tubulin // Chem. Pharm. Bull. 2010. V. 58. № 1. P. 129–134.
27. N.T. Salzameda, J.T. Barbieri, K.D. Janda. Synthetic substrate for application in both high and low throughput assays for botulinum neurotoxin B protease inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 5848–5850.
28. A. Cecchi, A. Hulikova, J. Pastorek. Carbonic anhydrase inhibitors. Design of fluorescent sulfonamides as probes of tumor-associated carbonic anhydrase IX that inhibit isozyme IX-mediated acidification of hypoxic tumors // J. Med. Chem. 2005. V. 48. № 15. P. 4834–4841.
29. A. Clougnet, C. Stoessel, W.D. Woggon. Design and synthesis of a new fluorescent probe for cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 3643–3645.