

STUDY OF THE ANALGESIC ACTIVITY OF(S)-1-METHYL-3-(1-(5-PHENYL ISOXAZOLE-3-CARBONYL) PIPERIDINE-2-IL) PYRIDINE-1-IUM IODIDE

G.K. Mukusheva¹, A.R. Zhasymbekova¹, M.R. Aliyeva^{1*},
M. Zh. Kaiyrbayeva¹, A.S. Mazhitov²

¹E.A. Buketov Karagandy University N-PLC, Karaganda, Kazakhstan

²Abay Kazakh National pedagogical university, Almaty, Kazakhstan

*E-mail: madiko8707@mail.ru

Abstract. *Introduction.* Recently, the attention of specialists to medicines of natural origin has been constantly growing. The interest in the use of such drugs obtained from natural raw materials is justified by high efficiency, a wide range of pharmacological activity, as well as the possibility of using them for a long time without complications and side effects. The share and volume of production of medicinal products is increasing all over the world, through synthetic transformations of substances isolated from wild and cultivated plants. Substances of plant origin are widely used as biologically active additives, agrochemical agents. Research in the field of modern chemistry of plant substances in the Republic and abroad is devoted to a comprehensive and comprehensive study of plant raw materials, including the extraction and designation of the structure and chemical properties of plant components, the study of their biological activity, the development of effective and environmentally safe methods for complex processing of plant raw materials. The attractiveness of alkaloid derivatives to compounds is due to the versatility of their reactivity, as well as the practical use of alkaloid derivatives as medicines. Modification of the molecules of natural compounds by introducing such a substituent is one of the promising directions in the search for new biologically active compounds. Analysis of the results of analgesic activity assessment experiments showed that(s)-1-methyl-3-(1-(5-phenylisoxazole-3-carbonyl) piperidine-2-IL) pyridine-2-IL) pyridine-1-IUM iodide has the ability to reduce the severity of specific nociceptive responses in rats during chemical irritation of the peritoneum. The analgesic activity of the test sample was analyzed on diclofenac sodium.

Key words: Alkaloid, anabazine, synthesis, phenylisoxazole, combined derivatives, pharmacology, biological activity, drug, analgesic activity, chromatography

<i>Mukusheva Gulim Kenesbekovna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor. E-mail: mukusheva1977@list.ru</i>
<i>Zhasymbekova Aigerim Rysbekovna</i>	<i>PhD student. E-mail: aigera-93-93@mail.ru</i>
<i>Aliyeva Madina Ramankulovna</i>	<i>Master of Technical Sciences. E-mail: madiko8707@mail.ru</i>
<i>Kaiyrbayeva Marzhangul Zhaksybaevna</i>	<i>Chemist. E-mail: m_kaiyrbaeva@mail.ru</i>
<i>Mazhitov Alisher Sabyrovich</i>	<i>Master student of Educational program. E-mail: amajitov@mail.ru</i>

Citation: G.K. Mukusheva, A.R. Zhasymbekova, M.R. Aliyeva, M.Zh. Kaiyrbayeva, A.S. Mazhitov. Study of the analgesic activity of (s)-1-methyl-3-(1-(5-phenyl isoxazole-3-carbonyl) piperidine-2-il) pyridine-1-ium iodide. *Chem. J. Kaz.*, **2023**, 3(83), 90-97. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2023-3.2710-1185.30>

(S)-1-МЕТИЛ-3-(1-(5-ФЕНИЛИЗОКСАЗОЛ-3-КАРБОНИЛ) ПИПЕРИДИН-2-ИЛ) ПИРИДИН-1-ИУМ ЙОДИДІНІҢ АНАЛЬГЕТИКАЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ**Г.К. Мукушева¹, А.Р. Жасымбекова¹, М.Р. Алиева^{1*}, М.Ж. Кайырбаева¹, А.С. Мажитов²**¹*«Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды Университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан*²*Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан*^{*}*E-mail: madiko8707@mail.ru*

Түйіндемe. *Кіріспе.* Соңғы уақытта ғылыми мамандардың табиғи дәрілік препараттарға назары үнемі өсіп келеді. Табиғи шикізаттан алынған мұндай препараттарды қолдануға қызығушылық жоғары тиімділікпен, фармакологиялық белсенділіктің кең спектрімен, сондай-ақ оларды ұзақ уақыт бойы асқинуларсыз және жанама әсерлерсіз пайдалану мүмкіндігімен негізделеді. Бүкіл әлемде жабайы және мәдени өсімдіктерден бөлініп алынған заттарды синтетикалық түрлендіру арқылы дәрілік препараттар өндірісінің үлесі мен көлемі артып келеді. Өсімдік тектес заттар биологиялық белсенді қоспалар, агрохимиялық заттар ретінде кеңінен қолданылады. Республикада және шетелде өсімдік заттарының қазіргі заманғы химиясы саласындағы зерттеулер өсімдік материалдарын жан-жақты және кешенді зерттеуге, оның ішінде өсімдік компоненттерінің құрылымы мен химиялық қасиеттерін оқшаулау мен анықтауға, олардың биологиялық белсенділігін зерттеуге арналған. Өсімдік шикізатын кешенді өңдеудің тиімді және экологиялық таза әдістерін әзірлеу. Алкалоид туындыларының қосылыстарға тартымдылығы олардың реактивтілігінің жан-жақтылығымен, сонымен қатар алкалоид туындыларының дәрілік заттар ретінде практикалық қолданылуымен түсіндіріледі. Жоғары потенциалды белсенділікті ескере отырып, әлемде асимметриялық синтез үшін жаңа хиральды катализаторларды құру стратегиясын әзірлеу кезінде қол жетімді және перспективалы бастапқы қосылыс болып табылатын алкалоид туындылары арасында әртүрлі мақсаттарға арналған жаңа препараттарды іздеуге бағытталған көптеген зерттеулер жүргізілуде. Осындай орынбасушыны енгізу арқылы табиғи қосылыстардың молекулаларын модификациялау жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеудегі перспективті бағыттардың бірі болып табылады. Бұл зерттеуде жаңа синтезделіп алынған (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодидінің анальгетикалық белсенділігі талданды. Анальгетикалық белсенділікті бағалау бойынша эксперименттердің нәтижелерін талдау үлгінің егеуқұйрықтардағы перитонейді химиялық ынталандыру арқылы ерекше ноцицептивтік реакциялардың ауырлығын төмендету мүмкіндігі бар екенін көрсетті. Сірке қышқылының 1% ерітіндісін құрсақ ішіне енгізген кезде тәжірибелік жануарлардың барлығында «сіркелік бұралулар» (жануарларға тән қозғалыстар, оның ішінде іш бұлшықеттерінің жиырылуы, олардың босануымен кезектесіп) дамығаны атап өтілді. Зерттелетін үлгінің анальгетикалық белсенділігі диклофенак натрий бойынша талданды.

Түйінді сөздер. Алкалоид, анабазин, синтез, фенилизоксазол, біріктірілген туындылар, фармакология, биологиялық белсенділік, дәрі-дәрмек, анальгетикалық белсенділік, хроматография

<i>Мукушева Гулим Кенесбековна</i>	<i>Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор</i>
<i>Жасымбекова Айгерім Рысбековна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Алиева Мадина Раманқұловна</i>	<i>Техникалық ғылымдар магистрі</i>
<i>Кайырбаева Маржангуль Жаксыбаевна</i>	<i>Химик</i>
<i>Мажитов Әлішер Сабырович</i>	<i>Магистрант</i>

1. Кіріспе

Жаңа тиімділігі жоғары және зиянсыз дәрілік заттарды іздестіру және зерттеу бүгінгі таңда бүкіл әлемде өзекті мәселе болып табылады. Қазақстандағы тәжірибелік медицина мен денсаулық сақтаудың жағдайы отандық фармацевтикалық өндірістің төмен дамуымен шиеленісіп отыр. Өкінішке орай, барлық дәрі-дәрмектің 90-95% шетелден келеді [1].

Отандық дәрі-дәрмек өндірісін ұйымдастыру үшін Қазақстанда шикізаттың жеткілікті синтетикалық және табиғи ресурсы бар. Осыған байланысты отандық шикізаттың белсенді компоненттерін кешенді зерттеуге бағытталған зерттеулер олардың негізінде тәжірибелік медицина қажеттіліктері үшін жаңа тиімділігі жоғары дәрілік заттарды жасау үшін үлкен өзектілікке ие [2].

Әртүрлі функционалды фрагменттерді бір молекулаға біріктіретін қосылыстардың синтезі олардың биологиялық белсенділікке өзара әсерін зерттеу тұрғысынан қызығушылық тудырады және бағытталған химиялық модификацияның жаңа мүмкіндіктерін ашады.

Қазіргі кезде табиғи қосылыстардың синтетикалық түрленуі фармацевтика ғылымының жетекші бағыттарының біріне айналды. Бұл тіршілік әрекетінің күрделі биохимиялық процестерінің нәтижесінде синтезделген заттардың ерекше құрылымы мен биологиялық қасиеттеріне байланысты. Алкалоидтар - өсімдік тектес алғашқы қосылыстардың бірі, олардың негізінде дәрілік препараттарды жасау үшін фармакологтардың назарын аударды [3].

Синтетикалық трансформацияға перспективті алкалоидтардың қатарына жоғары физиологиялық белсенділігі бар анабазин жатады.

Анабазин - *Anabasis aphylla* өсімдіктерінің негізгі алкалоиды. Молекуласында ароматты электрон тығыздығы делокализациясы бар екіншілік амин тобы бар пиридин және пиперидин фрагменттері бар анабазин конформациялық лабильділікпен сипатталады.

Бұл қасиеттер анабазинге құрылымдарды модификациялауда маңызды синтетикалық мүмкіндіктер береді. Сондай-ақ құрылымында пиридин мен пиперидиннің өзегі бар анабазинге деген қызығушылық олардың қатарында биологиялық белсенді заттардың болуына байланысты. Фармакологиялық қасиеттері бойынша анабазин алкалоидтары ганглиозды уларға жатады және типтік Н-холиномиметик болып табылады. Бірқатар зерттеушілердің еңбектері [4] көрсеткен анабазиннің пиперидин сақинасының азотындағы сутегі алкил немесе ацил радикалдарымен ауыстырылғанда уыттылықтың төмендеуі және қызықты биологиялық қасиеттердің пайда болуы байқалады. Адам ағзасына бірегей физиологиялық әсері болған жағдайда алкалоидтар бір мезгілде жанама, улы әсерге ие. Осыған байланысты зерттеушілер негізгі физиологиялық әсерін сақтайтын және қажетсіз жанама әсерлерден айырылатын туындыларды алу үшін бұл заттарды химиялық түрлендіру жолына назар аударды [5].

Бұл жұмыстың мақсаты - алкалоидтардың жаңа өнімінің құрылымын бөліп алу, анықтау және аналгетикалық белсенділігін зерттеу.

2. Тәжірибелік бөлім

Қосылыстардың ^1H және ^{13}C ЯМР спектрлері CDCl_3 -те Bruker AV-400 спектрометрінде (400 және 100 МГц) таланды. Ажыратымдылығы жоғары масс-спектрлер DFS ThermoScientific масс-спектрометрінде зерттелді (буландырғыш температурасы 200–250°C, электронды әсер ету ионизациясы, 70 эВ). Mettler Toledo FP 900 терможүйесінде балку температурасы анықталды [6].

Реакциялардың барысын бақылау хлороформ–этанол 5:1 жүйесін қолдана отырып, Sorbfil пластинасында жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге асырылды және йод камерасында көрсетілді. Реакция өнімдері алюминий оксиді қатысымен бағаналы хроматография әдісі арқылы бөлініп алынды [7].

(S)-1-Метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді (S)-(2-Пиридин-3-илпиперидин-1-ил) (5-фенилизоксазол-3-ил) метанонның метилиодидпен реакциялары арқылы алынды. (S)-1-Метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодидін алынуы: 0.02 моль үшінші реттік амин қоспасы, 0,5% этанолдан айырылу үшін алдын ала 1 тәулік бойы CaCl_2 қатысында кептірілген 30 мл құрғақ дихлорометан және 3 мл құрғақ йодометанда 5 күн қараңғы жерде ұсталды, содан кейін тағы 1 күн қайнатылды [8].

Еріткіштерді бөліп алғаннан және вакуумдағаннан кейін сандық шығымы бар дайын мақсатты өнім алынды. Шығымы 95%, қайнау температурасы 64–65°C [9].

ИК спектрі (KBr), ν , cm^{-1} : 3030, 2926, 2855, 1633 (C=O), 1589, 1571, 1500, 1472, 1445, 1391, 1254, 1220, 1160, 1129, 1070, 1020, 982, 945, 900, 830, 810, 767, 687, 672. УФ спектр (MeOH, $c = 7 \cdot 10^{-5}$ моль/л), λ_{max} , нм (ϵ): 222 (28000), 267 (25000).

ЯМР спектрі ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.49–1.75 м (4H, 2CH_2), 1.77–1.83 м, 1.93–2.11 м (2H, CH_2); 2.52–2.72 м (1H, NCH_2); 3.15–3.25 м, 4.19–4.24 м (1H, NCH_2); 4.65 с (3H, NMe); 5.84–6.01 м (1H, CH); 6.84 с, 6.94 с ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 7.33–7.41 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$); 7.62–7.76 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$); 8.07 т (1H_{пир}, J 6.9 Гц); 8.27–8.46 м (1H_{пир}); 9.03–9.20 м ($2\text{H}_{\text{пир}}$).

ЯМР спектрі ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.63 (CH_2); 25.07, 25.40 (CH_2); 27.39, 28.32 (CH_2); 39.43, 44.64 (NCH_2); 50.25 (NMe); 51.10 (CH); 100.99 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 126.16 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 128.54 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.31 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 130.96 ($1\text{CH}_{\text{пир}}$); 144.01 ($1\text{CH}_{\text{пир}}$); 144.27 ($1\text{CH}_{\text{пир}}$); 144.37 ($1\text{CH}_{\text{пир}}$); 126.64; 141.57; 158.81; 161.92; 170.85 ($5\text{C}_{\text{четв}}$).

Элементті талдау: %: C 53.44; H 4.81; I 26.55; N 8.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$. %: C 53.06; H 4.67; I 26.70; N 8.84. M 475.33 есептелінді.

Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 348.20 [$M-I$]⁺ (100).

(S)-1-Метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил)

пиридин-1-иум йодидінің анальгетикалық қасиеттері ақ тұқымсыз тышқандарға химиялық тітіркену сынағы («сірке суы» сынағы) зерттелген.

Сірке қышқылының 0.75% ерітіндісі жануардың 10 г салмағына 0.1 мл мөлшерінде ішкі құрлысына енгізілді. Сірке қышқылын енгізуден 30 минут бұрын зерттелетін зат 50 мг/кг дозада асқазан ішіне енгізілді. Тітіркендіргіш енгізілгеннен кейін бірден 30 минут бойы бұралуды санады.

Салыстыру препараты 25 мг/кг дозада сыналған «Диклофенак натрийі» болып табылады. Үлгінің анальгетикалық әсері бақылау тобындағы жануарлардағы тиісті көрсеткіштермен салыстырғанда 10, 15, 20 және 30 минут ішінде есептелген «бұралудың» санын азайту қабілетімен анықталды.

3. Зерттеу нәтижелері мен талқылануы

Бұл жұмыста анальгетикалық белсенділікті зерттеу (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді (1) химиялық тітіркендіргішке (0,9% сірке қышқылының ерітіндісі) байланысты ауырсыну реакциясының моделіне бір рет энтеральды енгізу арқылы (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді (1) 25 мг/кг дозада сенімді анальгетикалық белсенділікке ие екенін көрсетті. Сонымен қатар (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодидінің ауыруды басатын анальгетикалық әсері диклофенак натрийге қарағанда жоғары. Нәтижелерді статистикалық өңдеу «Statistica 8.0» бағдарламалық пакетін пайдалана отырып жүргізілді. Алынған нәтижелер «орташа ± орташа мәннің стандартты қателік» түрінде берілген. Топаралық айырмашылықтар параметрлік емес Mann-Whitney U-тестімен бағаланды. $P < 0.05$ мәнінің қол жеткізілген деңгейіндегі айырмашылықтар сенімді деп саналды. (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодидінің анальгетикалық белсенділігін зерттеу нәтижелері 1-кестеде көрсетілген.

Кесте 1 - (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді үлгісінің анальгетикалық белсенділігін зерттеу нәтижелері

Заттың атауы, мөлшері		Бақылаудағы көрсеткіштерден айырмашылығы, «сірке суынан бұралуы» санын азаюы			
		10 минут	15 минут	20 минут	30 минут
Бақылау	-	32.4±9.9	64.5±10.6	95.1±12.0	106.2±11.2
Диклофенак натрия	25 мг/кг	15.8±4.0	36.5±9.4*	42.8±9.3	56.9±10.7
(S)-1-Метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді	25 мг/кг	9.7±4.6*	16.2±8.5*	26.3±10.1*	40.3±16.5

*Ескерту: * - $p < 0.05$ бақылаумен салыстырғанда*

4. Қорытынды.

Зерттелген үлгінің анальгетикалық белсенділігі диклофенак натрий бойынша бағаланды. Кесте деректерінен (s)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодиді стандартты диклофенак натрийден өзінің көрсеткіштері бойынша 25 мг/кг дозада асып түскені көрініп тұр. 25 мг/кг мөлшері (S)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодид «сірке суынан бұралуы» кезінде диклофенак натрийі 20 минутта 1.6 есе салыстырмалы препаратынан асып түсетін айқын анальгетикалық белсенділікті көрсетеді.

Зерттелетін үлгі 25 мг/кг мөлшерінде, ал салыстыру препараты 25 мг мөлшерінде сыналды. Зерттеу нәтижелері бойынша (s)-1-метил-3-(1-(5-фенилизоксазол-3-карбонил) пиперидин-2-ил) пиридин-1-иум йодидінің анальгетикалық белсенділігі бар екенін көрсетті.

Қаржыландыру: Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің гранттық қаржыландыру бойынша №AP19674667 жобасымен қаржыландырылды.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (S)-1-МЕТИЛ-3-(1-(5-ФЕНИЛИЗОКСАЗОЛ-3-КАРБОНИЛ) ПИПЕРИДИН-2 ИЛ) ПИРИДИН-1-ИУМ ЙОДИДА

Г.К. Мукушева¹, А.Р. Жасымбекова¹, М.Р. Алиева^{1}, М.Ж. Кайырбаева¹, А.С. Мажитов²*

¹ *Қарағандық университет імені академик Е.А. Букетова, Қарағанда, Қазақстан*

² *Қазақстан ұлттық педагогикалық университет імені Абая, Алматы, Қазақстан*

*E-mail: madiko8707@mail.ru

Резюме. Введение. В последнее время постоянно растет внимание специалистов к лекарственным препаратам природного происхождения. Интерес к применению таких препаратов, полученных из природного сырья обосновывается высокой эффективностью, широким спектром фармакологической активности, а также возможностью использования их в течение продолжительного времени без возникновения осложнений и побочных эффектов. Во всем мире увеличивается удельный вес и объем производства лекарственных препаратов, путем синтетических трансформаций веществ, выделяемых из дикорастущих и культивируемых растений. Вещества растительного происхождения находят широкое применение в качестве биологически активных добавок, агрохимических средств. Исследования в области современной химии растительных веществ в республике и за рубежом посвящены многоплановому и комплексному изучению растительного сырья, включающему выделение и установление строения и химических свойств компонентов растений, исследование их биологической активности, разработку эффективных и экологически безопасных способов комплексной переработки растительного сырья. Привлекательность к соединениям производных алкалоидов обусловлена многогранностью их реакционной способности, а также практическим использованием производных алкалоидов в качестве лекарственных средств. Учитывая высокую потенциальную активность, в мире ведутся многочисленные исследования, направленные на поиск новых лекарственных средств различного назначения среди производных алкалоидов, также является доступным и перспективным исходным соединением при разработке стратегии создания новых хиральных катализаторов асимметрического синтеза. Модификация молекул природных соединений путем введения такого заместителя является одним из перспективных направлений в поиске новых биологически активных соединений. Анализ результатов экспериментов по оценке анальгетической активности показал, что образец обладает способностью уменьшать выраженность специфических ноцицептивных ответов у крыс при химическом раздражении брюшины. Отмечено, что при внутривнутрибрюшинном введении 1% раствора уксусной кислоты у всех

подопытных животных возникали «уксусные корчи» (характерные движения животных, включающие сокращение брюшинных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины).

Ключевые слова: Алкалоид, анабазин, синтез, фенилизоксазол, комбинированные производные, фармакология, биологическая активность, препарат, анальгетическая активность, хроматография

<i>Мукушева Гулим Кенесбековна</i>	<i>Кандидат химических наук, ассоциированный профессор</i>
<i>Жасымбекова Айгерим Рысбековна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Алиева Мадина Раманкуловна</i>	<i>Магистр технических наук</i>
<i>Кайырбаева Маржангуль Жаксыбаевна</i>	<i>Химик</i>
<i>Мажитов Алишер Сабырович</i>	<i>Магистрант</i>

References

1. Prakash B. Kujur A., Yadav A. Drug synthesis from natural products: a historical overview and future perspective// In: Synthesis of Medicinal Agents from Plant. Tewari A., Tiwari S. (ed.). ElsevierLtd., **2018**, Pp. 25–46. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102071-5.00002-7>.
2. Thomford N. E., Senthebane D. A., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. // Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. Int. J. Mol. Sci., **2018**, vol. 19, no. 6, p. 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>
3. Heinrich M., Mah J., Amirkia V. //Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity—An Update and Forward Look Molecules, **2021**, vol. 26, № 7, p. 1836. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>
4. Ng Y.P., Or T.C. T., Ip N.Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease//Neurochemistry International, **2015**, vol. 89, pp. 260–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.018>
5. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. //Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications. Chemical Reviews, **2013**, vol. 114, № 1, pp. 712–778. <https://doi.org/10.1021/cr400307e>
6. Makara N. S., Gabdrakhmanova S. F., Sapozhnikova T. A., Khisamutdinova R. Y., Koval'skaya A. V., Tsypysheva I. P., Zarudii F. S. //New Cytisine Derivatives with Nootropic Activity. Pharmaceutical Chemistry Journal, **2015**, vol. 49, no. 5, pp. 301–303. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1283-z>
7. Tasso B., CanuBoido C., Terranova E., Gotti C., Riganti L., Clementi F., Artali R., Bombieri G., Meneghetti F., Sparatore F. Synthesis, Binding, and Modeling Studies of New Cytisine Derivatives, as Ligands for Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes //Journal of Medicinal Chemistry, **2009**, vol. 52, no. 14, pp. 4345–4357. <https://doi.org/10.1021/jm900225j>
8. Marrière E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. Synthesis of Analogues of (–)-Cytisine for in Vivo Studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography// Organic Letters, **2000**, vol. 2, no. 8, pp. 1121–1124. <https://doi.org/10.1021/ol005685m>
9. Taly A., Corringer P.-J., Guedin D., Lestage P., Changeux, J.-P. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system// Nature Reviews Drug Discovery, **2009**, vol. 8, no. 9, pp. 733–750. <https://doi.org/10.1038/nrd2927>
10. Molyneux R. J., Panter K. E. Alkaloids Toxic to Livestock// In: The Alkaloids: Chemistry and Biology. Cordell G. A. (ed.). Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Sydney, Tokyo, Academic Press, **2009**, pp. 143–216. [https://doi.org/10.1016/s1099-4831\(09\)06703-0](https://doi.org/10.1016/s1099-4831(09)06703-0)

-
11. Kamarul Zaman M.A., Azzeme A.M. Plant toxins: alkaloids and their toxicities// GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, **2019**, vol. 06, no. 2, pp. 21–29. <https://doi:10.30574/gscbps.2019.6.2.0003>
 12. Golobokova T.V., Prokhodakov A.G., Kizhnyaev V.N. Selective synthesis of functionally substituted 1,2,3-triazoles. *organic. chemistry.***2020**. pp. 442-450. <https://doi:10.31857/S0514749220030143>
 13. Oleg. I. Artyushin,Aleksandra A. Moiseeva,Vladimir V. Zarubaev,Aleksander V. Slita,Anastasiya V. Galochkina,Anna A. Muryleva,Sophia S. Borisevich,Olga I. Y. Synthesis of Camphene and Cytisine Conjugates Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity//Chemistry Biodiversity **2019**, <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900340>