

УДК 541.49+546.47+54.05

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА ЦИНКА(II) С 5-БЕНЗИЛТЕТРАЗОЛОМ И 1,10-ФЕНАНТРОЛИНОМ¹

© 2023 г. Е. А. Ермакова¹, Ю. А. Голубева¹, К. С. Смирнова¹, Л. С. Ключова²,
И. В. Ельцов³, Е. В. Лидер^{1, *}

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск, Россия

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: lisalider@ngs.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022 г.

После доработки 26.01.2023 г.

Принята к публикации 13.02.2023 г.

Синтезирован комплекс $[Zn(Phen)(H_2O)_2L_2]$ (I), где HL – 5-бензилтетразол, Phen – 1,10-фенантролин. Соединение охарактеризовано стандартными физико-химическими методами анализа (элементный и рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия). Методом рентгеноструктурного анализа (CCDC № 2220597) установлено, что в кристаллической структуре I координационное окружение цинка соответствует искаженной тригональной бипирамиде. Лиганд HL является монодентатным и координируется атомом азота тетразолатного цикла. Методом ЯМР изучена стабильность комплекса I в ДМСО. На клеточных линиях HepG-2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) и MRC-5 (нераковые клетки – фибробласты человека) исследованы цитотоксические свойства полученного соединения. Показано, что комплекс I проявляет слабовыраженные цитотоксические свойства в исследованном диапазоне концентраций (1–100 мкМ).

Ключевые слова: цинк, кристаллическая структура, цитотоксичность, MRC-5

DOI: 10.31857/S0132344X22600631, **EDN:** WAENNY

Цинк – биосовместимый элемент, который входит в структуру активных центров почти 300 ферментов, участвующих практически во всех стадиях метаболизма. Помимо своей роли в ферментативном катализе и экспрессии генов, цинк стабилизирует структуру белков и нуклеиновых кислот, способствует сохранению целостности субклеточных органелл, участвует в транспортных процессах и играет важную роль в иммунном ответе [1]. Цинк также является хорошим комплексообразователем с кислород- и азотсодержащими лигандами, поэтому изучение биологических свойств его комплексов является актуальной задачей.

Немаловажным фактором для проведения интенсивных исследований в этой области является биологическая активность самих лигандов, поскольку биологические свойства координационных соединений зависят не только от природы

металла, но и от природы лигандов и функциональных групп, участвующих в координации. В последнее время интенсивно развивается химия тетразолов – ежегодно публикуются сотни работ, посвященных синтезу новых функционально-замещенных производных этого класса лигандов [2, 3].

Тетразолы и их производные проявляют антибактериальную [4, 5], противовоспалительную, противогрибковую [6–9], противовирусную [10, 11], противотуберкулезную, антиноцицептивную, гипогликемическую и многие другие виды активности, также они могут выступать в качестве ингибиторов циклооксигеназы и оказывать противоопухолевое действие [12–16]. Кроме того, тетразолы используются в качестве катализаторов при синтезе фосфонатов [17].

Таким образом, от координационных соединений, содержащих производные тетразола, можно ожидать выраженную биологическую активность. Ранее нашей научной группой была получена и охарактеризована серия цитотоксичных комплексов

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0132344X22600631 для авторизованных пользователей.

меди(II) на основе 5-бензилтетразола и производных 2,2'-бипиридина (Bipy), 1,10-фенантролина (Phen) [18]. Для дальнейшего исследования влияния центрального иона на биологические свойства комплексов было целесообразно получить родственные комплексы на основе 5-бензилтетразола.

В настоящей работе синтезирован разнолигандный комплекс цинка(II) с 5-бензилтетразолом (HL) и 1,10-фенантролином (Phen), строение которого впервые установлено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Цитотоксическая активность полученного комплекса исследована в отношении клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы (HepG-2) и на нераковых клетках — фибробластах человека (MRC-5). Кроме того, проведено сравнение его активности с активностью аналогичного разнолигандного комплекса меди(II).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза комплекса I использовали коммерчески доступный ацетат цинка(II) квалификации “ч. д. а.”, коммерчески доступные органические лиганды: 5-бензилтетразол (чистота 99%) и 1,10-фенантролин (чистота 98%).

Синтез [Zn(Phen)(H₂O)L₂] (I). К этанольному раствору (2 мл) Phen (0.10 ммоль, 0.019 г) присыпали

порошок ацетата цинка(II) (0.10 ммоль, 0.022 г), получившийся бесцветный раствор перемешивали на магнитной мешалке 5 мин. К раствору приливали HL (0.20 ммоль, 0.032 г), растворенный в 2 мл этанола. Полученный раствор отфильтровывали через бумажный фильтр (“синяя лента”) и оставляли на длительное время для кристаллизации. Маточный раствор в течение нескольких месяцев испарялся без образования кристаллов, после чего добавляли 3 мл ДМСО и раствор снова оставляли на кристаллизацию. В течение длительного времени при медленной кристаллизации при комнатной температуре на воздухе из ДМСО получили монокристаллы, пригодные для РСА. Кристаллы отфильтровывали на стеклянном фильтре и затем промывали небольшими порциями этанола. Выход 0.030 г (52%).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3200 ν (OH), 3026, 2954, 2920, 2855 ν (CH); 1627, 1609, 1581, 1535, 1517, 1463 ($R_{\text{колец}}$).

Найдено, %:	C 57.4;	H 4.2;	V 23.8.
Для C ₂₈ H ₂₄ N ₁₀ OZn			
вычислено, %:	C 57.8;	H 4.2;	V 24.1.

Отнесение сигналов ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C представлено на схеме 1.

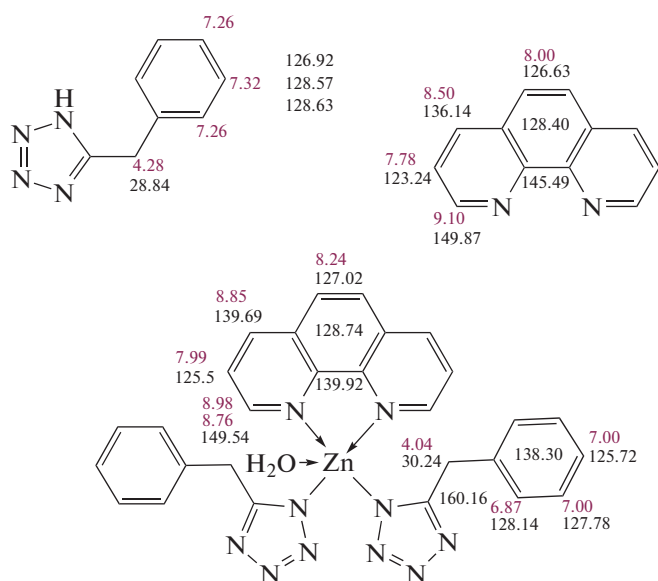


Схема 1.

Спектр ПМР (δ , м.д.): δ 4.04 (уш.с., 4H, CH₂(HL)), 6.87 (уш.с., 4H, *o*-Ph(HL)), 7.00 (уш.с., 6H, *m,p*-Ph(HL)), 7.99 (уш.с., 2H, 3,8-Phen), 8.24 (уш.с., 2H, 5,6-Phen), 8.76 (уш.с., 1H, 2-Phen), 8.85 (уш.с., 2H, 4,7-Phen), 8.98 (уш.с., 1H, 10-Phen).

Спектр ЯМР (δ , м.д.): δ 30.24 (CH₂(HL)), 125.50 (3,8-Phen), 125.72 (*p*-Ph), 127.02 (5,6-Phen), 127.78 (*m*-Ph), 128.14 (*o*-Ph), 128.74 (4a,6a-Phen), 138.30 (*i*-Ph), 139.69 (4,7-Phen), 139.92 (1a,10a-Phen), 149.54 (2,9-Phen), 160.16 (C=N (HL)).

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры I

Параметры	Значения
Брутто-формула	$C_{28}H_{24}N_{10}OZn$
<i>M</i>	581.94
Сингония	Ромбическая
Пр. группа	<i>Pnma</i>
<i>a</i> , Å	20.9174(5)
<i>b</i> , Å	12.2910(3)
<i>c</i> , Å	10.0573(2)
α , град	90
β , град	90
γ , град	90
<i>V</i> , Å ³	2585.69(10)
<i>Z</i>	4
ρ (выч.), г/см ³	1.495
μ , мм ⁻¹	0.994
Размер кристалла, мм	0.18 × 0.12 × 0.05
Диапазон сбора данных по 2 θ , град	4.49–63.02
Диапазоны <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	$-20 \leq h \leq 23, -15 \leq k \leq 13, -40 \leq l \leq 37$
Число измеренных рефлексов	52077
Число независимых рефлексов (<i>R</i> _{int} , <i>R</i> _{σ})	4479 (0.0482, 0.0234)
Число уточняемых параметров	209
Число ограничений	0
GOOF по <i>F</i> ²	1.024
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0285, 0.0701
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (все данные)	0.0381, 0.0741
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, e Å ⁻³	0.38/–0.30

Элементный анализ на С, Н, N выполняли в аналитической лаборатории Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН на CHNS-анализаторе vario MICRO cube по стандартной методике.

ИК-спектры регистрировали на Фурье спектрометре Scimitar FTS 2000 в области 4000–400 см⁻¹. Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом или фторированном масле.

Рентгенофазовый анализ выполнен (РФА) на дифрактометре Shimadzu XRD-7000 (CuK α -излучение, Ni-фильтр, диапазон измерений 2 θ от 5° до 50°, шаг 0,03° 2 θ , накопление 1 с в точке).

Регистрацию спектров ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance III 500 с рабочей частотой 499.93 МГц для ядер ¹H и 125.71 МГц для ядер ¹³C. Для эксперимента использовали насыщенный раствор образца комплекса I (10 мМ) в ДМСО и раствор 10 мМ смеси свободных лигандов. Эксперименты проводили при двух температурах: 300 и 323 К. В качестве стандарта использова-

ли сигналы растворителя: $\delta = 2.50$ м.д. для остаточных протонов в спектре ЯМР ¹H и $\delta = 39.5$ м.д. для спектров ЯМР ¹³C.

РСА комплекса I проведен на дифрактометре Bruker D8 Venture с использованием монохроматического графитового излучения MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å) при 150 К (табл. 1). Поправки на поглощение применяли с использованием программы SADABS [19]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена с использованием программного пакета SHELXTL [20] в графическом интерфейсе OLEX2 [21]. Параметры атомного смещения для неводородных атомов уточнены анизотропно. Положения атомов водорода рассчитаны в соответствии с их геометрическими позициями и уточнены с использованием модели “наездника”.

Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2220597; <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>) и могут быть получены у авторов.

Цитотоксическая активность. Жизнеспособность клеток оценивали на клеточных линиях HepG2 (клетки гепатокарциномы) и MRC-5 (нераковые клетки – фибробласты человека), которые культивировали в 96 луночных планшетах в среде IMDM в CO₂ инкубаторе. Через 24 ч добавляли препараты, растворенные в ДМСО в диапазоне концентраций 1–100 мкМ и инкубировали 48 ч. Затем добавляли флуоресцентные красители Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидий иодид (Invitrogen) и окрашивали в течение 30 мин. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) в автоматическом режиме 4-х полей на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программы In Cell Investigator. Результат представлен в виде среднего значения процента живых и мертвых клеток, а также клеток, находящихся в стадии апоптоза, ± стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплекс I получен медленной кристаллизацией из раствора ДМСО, содержащего ацетат цинка(II), 5-бензилтетразол и 1,10-фенантролин (схема 2). При синтезе комплекса использовали соотношение Zn²⁺ : Phen : HL = 1 : 1 : 2, что позволило получить чистую фазу I с достаточно высоким выходом (52%). Полученное соединение растворимо в ДМСО, этаноле и плохо растворимо в ацетонитриле, ацетоне, воде и фосфатном буфере.

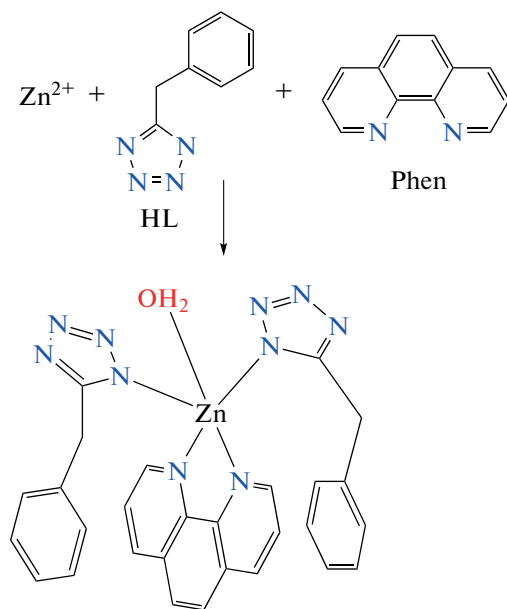


Схема 2.

В экспериментальной части представлены основные характеристические частоты в ИК-спектре комплекса I. В области 3030–2855 см⁻¹ в спектре комплекса расположены полосы, характерные для валентных колебаний ν(C–H) бензольного цикла, а в области 1630–1463 см⁻¹ расположены валент-

ные колебания ароматических колец лигандов. Кроме того, в спектре комплекса наблюдается полоса валентных колебаний координированной молекулы воды (3200 см⁻¹).

Монокристаллы в виде бесцветных пластин были выделены из маточного раствора. По данным РСА, полученный комплекс цинка(II) является моноядерным соединением (рис. 1а). В окружении центрального атома находятся четыре атома азота и один атом кислорода, тем самым координационный полиэдр цинка(II) можно описать как тригональную бипирамиду, при этом параметры анализа SHAPE $S(D_{3h})$ и τ_5 составили 0.69 и 0.75, что подтверждает геометрию координационной сферы. Длины связей Zn–N и Zn–O в экваториальной плоскости варьируются в диапазоне 2.1059(13)–2.1963(14) Å, а длина апикальной связи Zn–N равна 2.0113(10) Å. 5-Бензил-тетразолат-ион проявляет только монодентатный способ координации атомом азота N(1) тетразолатного цикла. К тому же для данного соединения наблюдается внутримолекулярный π-стэкинг (3.700 Å) между фенильной группой лиганда L⁻ и молекулой 1,10-фенантролина. Координированная молекула воды образует водородную связь с атомами азота тетразолатного цикла ближайших молекул комплекса, расстояние O…N составляет 2.773 Å. В результате моноядерные соединения образуют полимерную цепочку, которая располагается вдоль кристаллографической оси *b* (рис. 1б).

РФА подтвердил однофазность комплекса I (рис. 2).

Поскольку для проведения дальнейших исследований цитотоксической активности важна устойчивость соединения в растворе, методом ЯМР было изучено поведение комплекса I в растворе ДМСО.

Уже на основании спектров ЯМР ¹H можно говорить о том, что исследуемый комплекс I стабилен в растворе. В спектре комплекса по сравнению со спектром смеси лигандов для L⁻ наблюдается значительное смещение всех сигналов атомов водорода в сильное поле (сдвиг в сторону сильного поля) с 4.28 до 4.04 м.д. (рис. 3в и 3а). Несмотря на значительное удаление от донорного атома, значимые различия наблюдаются и в области атомов водорода фенильного фрагмента. Для Phen наоборот, координация приводит к дезэкранированию ядер атомов водорода и, соответственно, к смещению сигналов в область слабого поля. Исключением являются только атомы водорода в положениях 2 и 9, которые претерпевают сдвиг на 0.1–0.35 м.д. Причина данного отличия, по всей видимости, заключается в геометрии комплекса в растворе, при которой данные атомы водорода находятся в области экранирования, создаваемого бензольным кольцом лиганда L⁻.

Обращает на себя внимание достаточно большая ширина сигналов в спектре ЯМР ¹H, а также тот факт, что атомы водорода в положениях 2 и 9

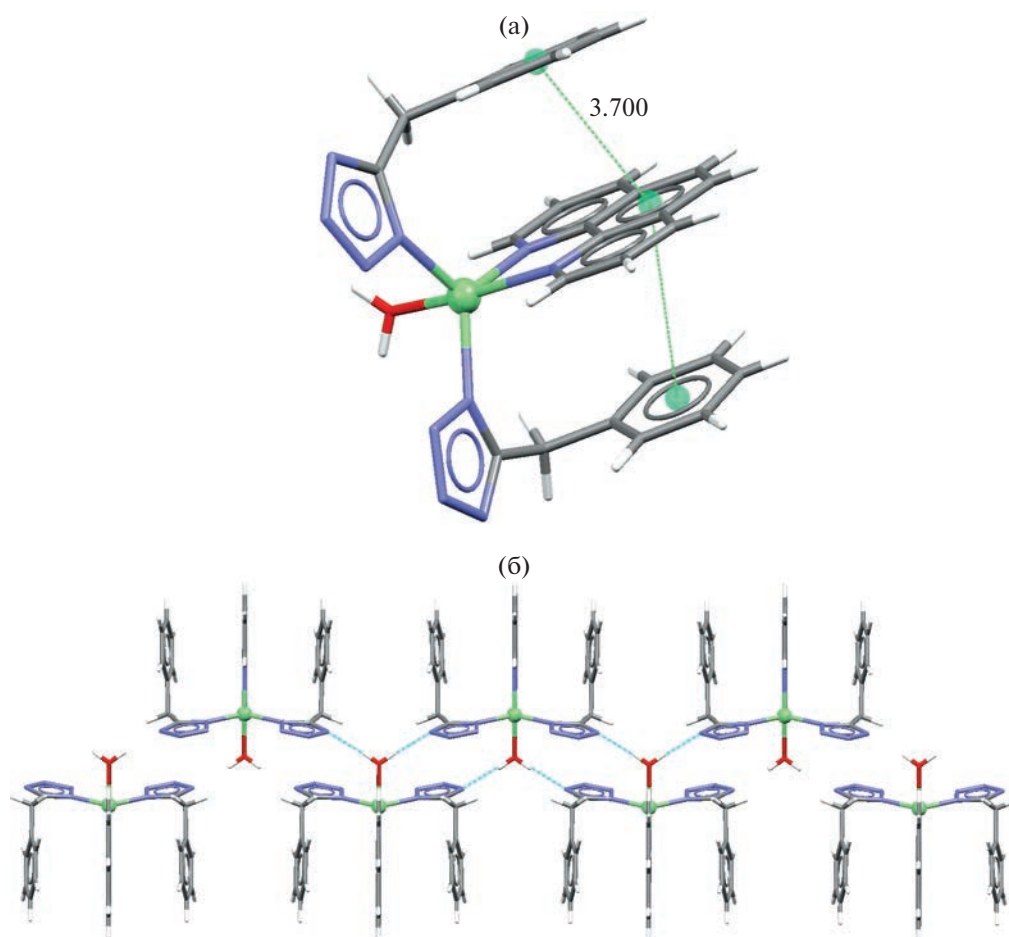


Рис. 1. Структура комплекса I (а) и полимерная цепочка, образованная водородными связями (б).

в спектре оказываются неэквивалентны (8.76 и 8.98 м.д.). Данную ситуацию можно объяснить предположением о стереохимической жесткости молекулы комплекса в растворе при комнатной температуре. Действительно, нагрев раствора до 323 К привел к значительному сужению линий (центральный спектр на рис. 3б) и слиянию сигналов атомов водорода в α -положении в один (8.89 м.д.). При этом даже несмотря на значительный (по сравнению с физиологической температурой) нагрев, положения остальных сигналов в спектре не меняется, что позволяет утверждать о стабильности комплекса даже в этих условиях.

В случае ЯМР ^{13}C также наблюдается значительное отличие между спектрами комплекса I и свободных лигандов (рис. 4). Атом углерода метиленового фрагмента претерпевает сдвиг на ~ 1.5 м.д. в область слабого поля. Также изменение положения на ~ 1 м.д. наблюдается и для атомов углерода фенильного фрагмента. В спектре комплекса I проявляется сигнал от атома углерода тетразолатного цикла, который в спектре свободного лиганда не проявлялся ввиду значительного уширения из-за присутствия мобильного атома водорода NH-

группы. Сигналы фрагмента Phen, как и в случае спектра ЯМР ^1H , значительно уширены и претерпевают незначительный сдвиг относительно положения свободного лиганда. Съемка спектра при повышенной температуре на ядре ^{13}C не проводилась ввиду низкой растворимости комплекса I и, как следствие, очень большой продолжительности температурного эксперимента.

Таким образом, можно сделать заключение, что данные спектроскопии ЯМР ^{13}C полностью совпадают с результатами спектроскопии ЯМР ^1H . Оба лиганда находятся в координированном виде на протяжении всего срока проведения экспериментов (48 ч). Подробные данные спектроскопии ЯМР представлены на рис. S1–S4.

Влияние лигандов и комплекса I на жизнеспособность клеток человека оценивали на клеточных линиях HepG-2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) и MRC-5 (нераковые клетки – фибробласты человека) с помощью окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342/пропидий иодидом. Цитотоксический эффект определялся по трем параметрам: процент живых, мертвых клеток и клеток в состоянии апоптоза. Препараты (аце-

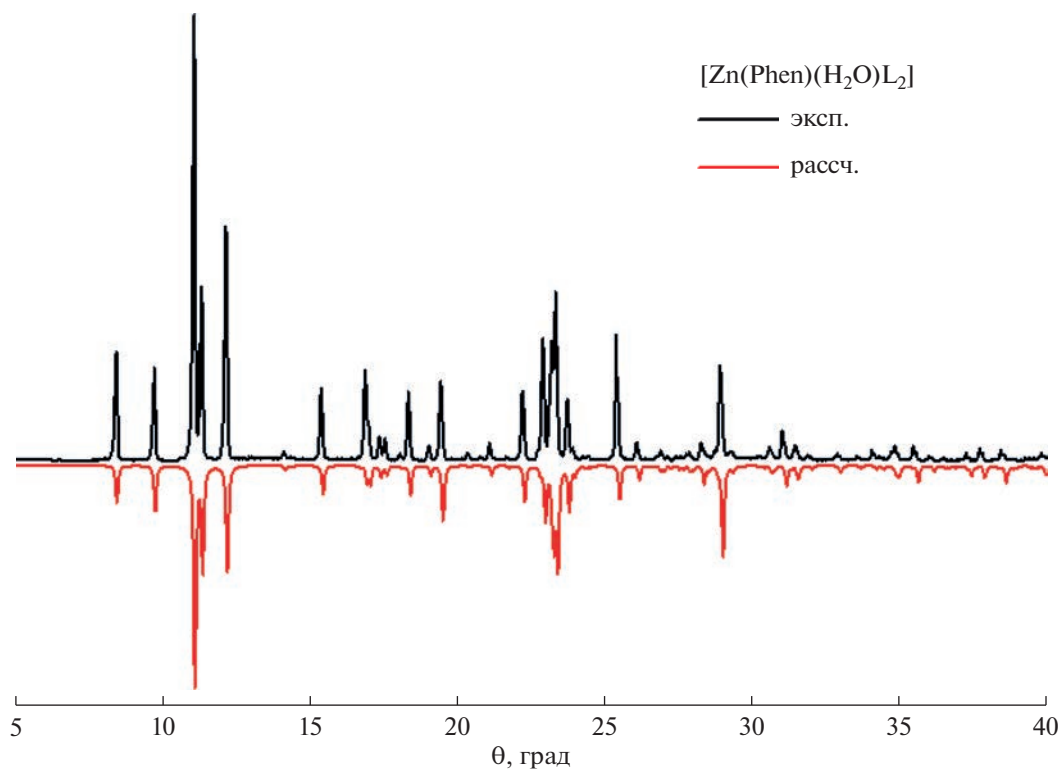


Рис. 2. Дифрактограмма комплекса I.

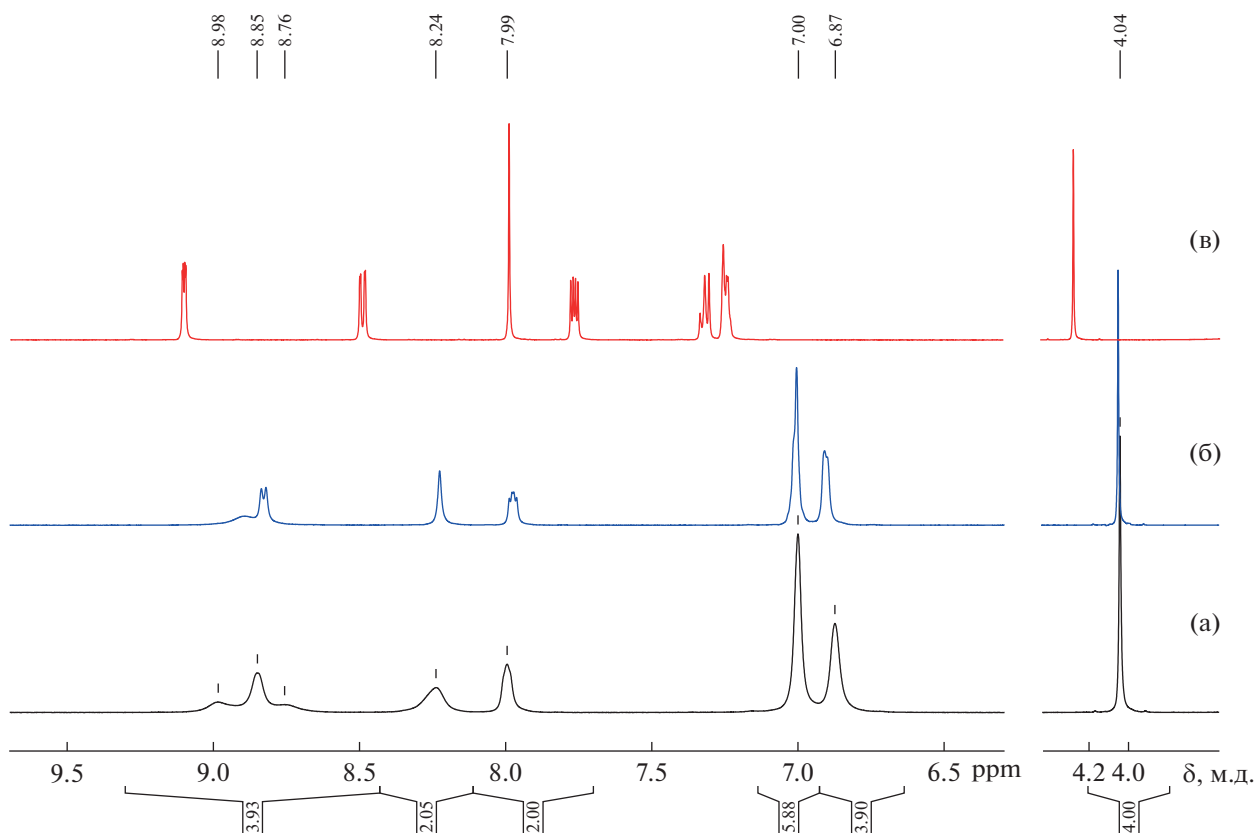


Рис. 3. Сравнение спектров ЯМР ^1H : раствор комплекса I при комнатной температуре (а), раствор комплекса I при 323К (б), смесь 10 мМ растворов HL и Phen (в).

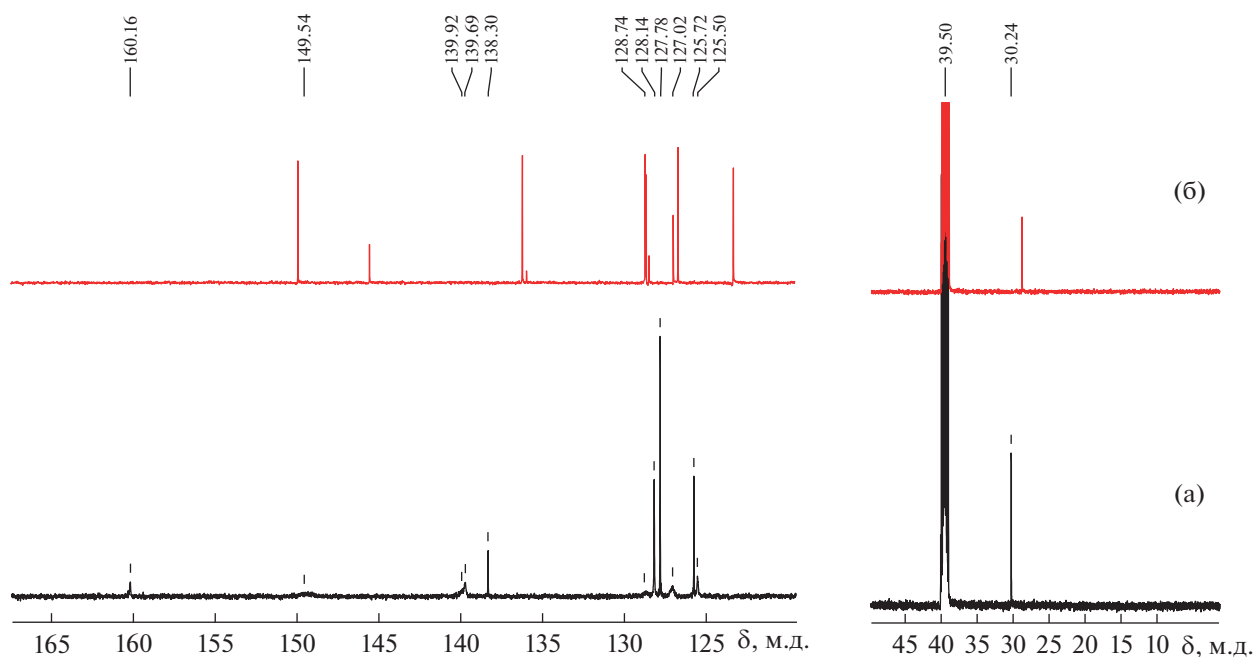


Рис. 4. Сравнение спектров ЯМР ^{13}C : раствор комплекса I при комнатной температуре (а); смесь 10 мМ растворов HL и Phen (б).

тат цинка(II), лиганды и комплекс I) растворяли в соответствующем растворителе (в случае ацетата цинка(II) – в воде, в случае HL и Phen – в этаноле, в случае комплекса I – в ДМСО), а затем разбавляли клеточной средой до необходимых концентраций и добавляли к клеткам, находящимся в питательной среде, в концентрациях 1–100 мкМ. Цисплатин тестировали в тех же условиях и использовали для сравнения.

Цитотоксичность не наблюдалась в диапазоне концентраций 0.1–50 мкМ (время инкубирования с препаратами – 48 ч) после воздействия на клетки HerG-2 и MRC-5 исходных реагентов: $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, 5-бензилтетразола и 1,10-фенантролина.

Полученный комплекс I проявил незначительную цитотоксическую активность в диапазоне концентраций 1–100 мкМ, гибель клеток (10–15%) после воздействия этого комплекса начинается при 50 мкМ на клеточной линии HerG-2. Кроме того, наблюдается выраженная цитостатическая активность, показанная на рис. 5а. С течением времени количество клеток по сравнению с контролем уменьшается и составляет 40–45% от контроля на клеточной линии HerG-2. Комплекс I оказался менее токсичным по сравнению с цисплатином, для которого значение IC_{50} (концентрация полу-максимального ингибирования) составляет 33.0 ± 5.4 на клеточной линии HerG-2.

Боле того, соединения тестировали на нераковой клеточной линии нормальных фибробластов человека (MRC-5) (рис. 5б). Как и в случае клеточной линии HerG-2, наблюдается незначительный рост процента мертвых клеток в диа-

зоне концентраций 1–100 мкМ, а также проявляется выраженное цитостатическое действие на эту клеточную линию – количество живых клеток остается в диапазоне 10–20% от контроля (начиная с концентрации 5 мкМ). Кроме того, с концентрации 5 мкМ наблюдается существенный рост процента апоптотических клеток, который достигает максимума (~30%) при концентрации 50 мкМ. Тем не менее 50%-ная гибель клеток не достигается даже при концентрации 100 мкМ, в связи с чем не удается рассчитать значение IC_{50} и индекс селективности (отношение значения IC_{50} препарата на MRC-5 к значению IC_{50} препарата на линии раковых клеток). Цисплатин нетоксичен до 50 мкМ на нераковой клеточной линии MRC-5.

Аналогичный комплекс меди(II) с HL и Phen проявил выраженную дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии HerG-2, значение IC_{50} для него равно 6.7 ± 0.3 мкМ [18]. Таким образом, данное исследование подтверждает предположение о том, что ключевую роль в цитотоксической активности играет фрагмент $[\text{Cu}(\text{Phen})]$, а замена иона меди на ион цинка приводит к ее снижению.

Таким образом, синтезирован и охарактеризован моноядерный комплекс цинка(II) на основе 1,10-фенантролина и производного тетразола – 5-бензилтетразола. Установлено, что в комплексе атом цинка(II) имеет координационное окружение искаженной тригональной бипирамиды, при этом к иону цинка координированы два лиганда L^- атомами азота тетразолатного цикла, а к тому

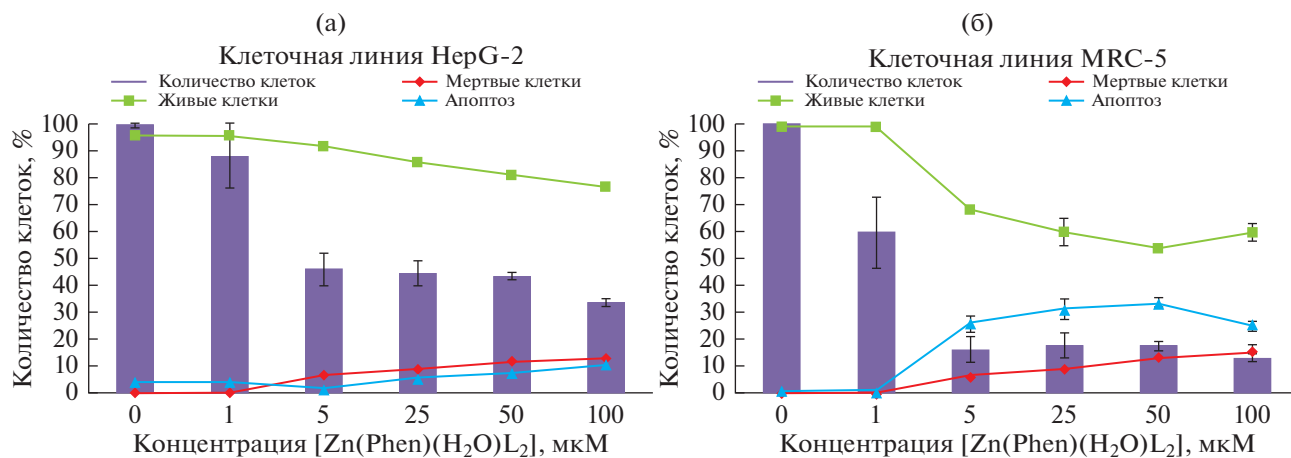


Рис. 5. Графики выживаемости клеток HepG-2 (а) и MRC-5 (б) для комплекса I.

же к центральному атому координирована одна молекула 1,10-фенантролина и воды. Показана методом спектроскопии ЯМР устойчивость комплекса в растворе в течение 48 ч, при этом оба лиганда остаются координированными к иону цинка(II). Исследование цитотоксической активности выявило отсутствие значительного цитотоксического эффекта на клеточную линию гепатоцеллюлярной карциномы HepG-2 и на нераковые клетки – фибробласты человека MRC-5 (в диапазоне 1–100 мкМ). Тем не менее для комплекса наблюдается цитостатическая активность на обеих клеточных линиях.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А.П. Зубаревой за выполнение элементного анализа, А.А. Шаповаловой – регистрацию ИК-спектров, О.М. Матвеевой – выполнение рентгенофазового анализа.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10207) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 121031700321-3). Эксперименты по анализу цитотоксичности выполнены с использованием оборудования ЦКП “Протеомный анализ” ФИЦ ФТМ при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-691).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vallee B.L., Auld D.S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. № 1. P. 220.

2. Ostrovskii V.A., Koldobskii G.I., Trifonov, R.E. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III / Eds. Elsevier. Oxford, 2008. P. 259.

3. Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A. // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. № 4. P. 768.

4. Dofe V.S., Sarkate A.P., Kathwate S.H. et al. // Heterocycl. Commun. 2017. V. 23. № 4. P. 325.

5. Chohan Z.H., Supuran C.T., Scozzafava A. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2008. V. 19. № 1. P. 79.

6. Brand S.R., Degenhardt T.P., Person K. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. V. 217. № 6. P. 715.

7. Hoekstra W.J., Hargrove T.Y., Wawrzak Z. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. V. 60. № 2. P. 1058.

8. Gonzalez-Lara M.F., Sifuentes-Osornio J., Ostrosky-Zeichner L. // Drugs. 2017. V. 77. № 14. P. 1505–1518.

9. Warrilow A.G.S., Parker J.E., Price C.L. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2016. V. 60. № 8. P. 4530–4538.

10. May B.C.H., Abell A.D. // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. № 33. P. 5641.

11. May B.C.H., Abell A.D. // Perkin Trans. 2002. V. 2. № 2. P. 172.

12. Popova E.A., Protas A.V., Trifonov R.E. // Anticancer. Agents Med. Chem. 2017. V. 17. № 14. P. 1856.

13. Romagnoli R., Baraldi P.G., Salvador M.K. et al. // J. Med. Chem. 2012. V. 55. № 1. P. 475.

14. Jedhe G.S., Paul D., Gonnade R.G. et al. // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2013. V. 23. № 16. P. 4680.

15. Beale T.M., Allwood D.M., Bender A. et al. // ACS Med. Chem. Lett. 2012. V. 3. № 3. P. 177.

16. Subba Rao A.V., Swapna K., Shaik S.P. et al. // Bioorganic Med. Chem. 2017. V. 25. № 3. P. 977.

17. Mohite P.B., Bhaskar V.H. // Int. J. PharmTech Res. 2011. V. 3. № 3. P. 1557.

18. Eremina J.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S. et al. // J. Mol. Struct. 2021. V. 1245. P. 131024.

19. Bruker Apex3 Software Suite: Apex3, SADABS-2016/2 and SAINT. Version 2018.7-2. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 2017.

20. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. 2015. V. 71. P. 3.

21. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.