

Е. А. Дикусар¹, Л. Н. Филиппович^{1,3}, Т. П. Ахламенок¹, Н. В. Богданова²,
Е. Н. Маргун¹, Н. А. Жуковская¹, С. Г. Стёпин⁴

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ И ЦИНКОВЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Институт химии новых материалов НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Поиск новых противоопухолевых, антимикробных и фунгицидных фармацевтических субстанций на основе производных переходных металлов является актуальной задачей химико-фармацевтического научного направления. Одним из перспективных подходов к поиску потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей переходных металлов с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных медных и цинковых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) и 2-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновой кислот. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают слабой или умеренной активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.*

Ключевые слова: 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, хинальдиновая кислота, 5-аминооротовая кислота, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота, соли меди и цинка, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика инфекционных заболеваний продолжают оставаться сложной и трудноразрешимой проблемой в связи с распространением резистентности различных видов микроорганизмов к имеющимся антибактериальным средствам, поэтому исследователи ищут новые антибактериальные препараты, обладающие иными механизмами действия. Комплексы металлов стали прекрасной альтернативой органическим соединениям, поскольку они обладают специфическими стерическими и электронными эффектами, которые приводят к различным механизмам действия (например, к окислительно-восстановительным процессам) и менее склонны к лекарственной устойчивости, чем традиционные антибиотики. Исследо-

вания по применению координационных соединений меди в медицине были довольно активными в последние годы [1–5]. На сегодняшний день для комплексов меди и цинка показано разнообразие биологической активности *in vitro* (антибактериальной, противовоспалительной, противовирусной и др.) [1–10].

Известно, что свойства координационных соединений сильно зависят от природы и типа лигандного окружения. Гетероциклические производные карбоновых кислот являются перспективными лигандами для получения биологически активных комплексов металлов. На основе металлокомплексов ионов переходных металлов с гетероциклическими лигандами могут быть получены принципиально новые эффективные фармацевтические субстанции [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание антибактериальных поверхностей является основным подходом к предотвращению возникновения и распространения клинических и внутрибольничных инфекций и заболеваний, а также к противодействию распространению пандемий в повседневной жизни. Включение антимикробных агентов в поверхность является очень эффективной стратегией для достижения этой цели [13–16].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных медных **7–12** и цинковых **13–17** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1**, цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой) **2**, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **3**, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) **4**, 2-(4-диметиламинобензил)-3-оксо-изоиндолин-4-карбоновой **5** и 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой **6** кислот и оценке их антимикробной активности методом диффузии в агар.

Использованные спектрометры для записи ИК-спектров (их марки и спецификации), оборудование для проведения микроанализов и определения температуры плавления подробно описаны в работе [17]. Далее приведены общие методики синтеза хелатированных медных **7–12** и цинковых **13–17** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1**, 2-фенилхинолин-4-карбоновой **2**, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **3**, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) **4**, 2-(4-диметиламинобензил)-3-оксоизоиндолин-4-карбоновой **5** и 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпокси-изоиндол-7-карбоновой **6** кислот (рисунок) и дана оценка их антимикробной активности методом диффузии в агар, а также физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

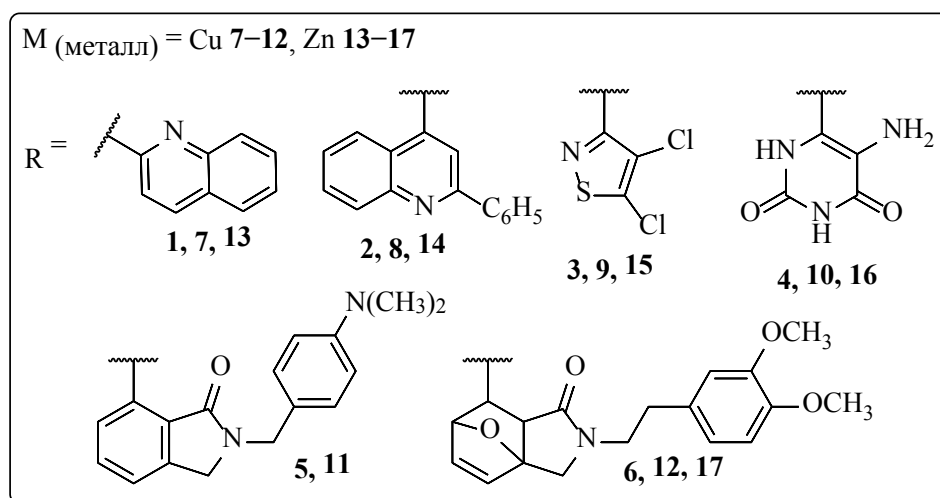
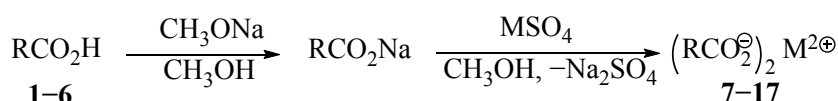


Рисунок. – Схема синтеза хелатированных медных и цинковых солей **7–17**

Общая методика синтеза соединений 7–17. Раствор А: растворяли 0,1 г (0,004 моль) металлического натрия в 15 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием 0,004 моль карбоновой кислоты **1–6**, и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. Раствор Б: растворяли 0,002 моль $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ или $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в 50 мл метанола. Операция В: в трехгорлую круглодонную колбу по-

мещали 50 мл метанола и при перемешивании через две капельные воронки одновременно по каплям прибавляли растворы А и Б в течение 1 ч. После этого смесь перемешивали еще 2 ч и оставляли на 12 ч при 5 °С. Образовавшийся осадок голубого (для солей меди **7–12**) или розового (желтого) (для солей цинка **13–17**) цвета, отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой (3 × 20 мл), ме-

танолом (3 × 20 мл) и сушили на воздухе.

[Хинолин-2-карбоксилат меди (II)] 7. Масса продукта 3,0 г, выход 92%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3270, 1635 (C=O), 1568, 1514, 1462, 1437, 1375, 1345 (C=C_{аром.}), 1269, 1219, 1183, 1155, 1139, 1125 (C-O), 1026, 978, 903, 885, 857, 848, 808, 773, 646, 629, 607, 570, 525 (C-H_{аром.}), 495, 405. Найдено, %: С 59,26; Н 3,14; Cu 15,19; N 6,55. C₂₀H₁₂CuN₂O₄. Вычислено, %: С 58,90; Н 2,97; Cu 15,58; N 6,87. М 407,87.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат меди (II)] 8. Масса продукта 4,0 г, выход 89%. Т. пл. 256 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405, 3061, 3033, 2922, 1631 (C=O), 1591, 1547, 1435, 1389, 1321 (C=C_{аром.}), 1023 (C-O), 804, 769, 696, 652 (C-H_{аром.}). Найдено, %: С 69,63; Н 3,60; Cu 11,35; N 5,00. C₃₂H₂₀CuN₂O₄. Вычислено, %: С 69,18; Н 3,69; Cu 10,76; N 4,88. М 560,07.

[4,5-Дихлоризофтазол-3-карбоксилат меди (II)] 9. Масса продукта 0,87 г, выход 94%. Т. пл. 265 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3322, 1692, 1678 (C=O), 1600, 1420, 1351, 1344, 1319 (C=C_{аром.}), 1273, 1257 (C-O), 1093, 978, 916, 840, 798, 757, 623, 595 (C-H_{аром.}), 517, 461. Найдено, %: С 21,50; Cl 30,32; Cu 13,05; N 5,76; S 13,58. C₈Cl₄CuN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 21,00; Cl 30,99; Cu 13,89; N 6,12; S 14,01. М 457,56.

[5-Амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат меди (II)] 10. Масса продукта 2,95 г, выход 91%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3458, 3333, 3190, 2851, 1698, 1667 (C=O), 1605, 1567, 1485, 1439, 1374 (C=C_{аром.}), 1311, 1254, 1236, 1111 (C-O), 871, 831, 801, 768, 590, 499 (C-H_{аром.}), 486, 447. Найдено, %: С 30,07; Н 2,12; Cu 15,27; N 20,31. C₁₀H₈CuN₆O₈. Вычислено, %: С 29,75; Н 2,00; Cu 15,74; N 20,82. М 403,75.

[2-(4-(Диметиламино)бензил)-3-оксоизоиндолин-4-карбоксилат меди (II)] 11. Масса продукта 0,95 г, выход 83%. Т. пл. 214 °С, разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405, 2970, 2939, 2895, 2861, 2805, 1872, 1702 (C=O), 1609, 1589, 1524, 1506, 1474, 1448, 1436, 1412, 1350 (C=C_{аром.}), 1326, 1309, 1284, 1225, 1215, 1189, 1168, 1163, 1148, 1124 (C-O), 1065, 1007, 945, 831, 810, 784, 746, 739, 683, 614, 603 (C-H_{аром.}), 513, 488, 470. Найдено, %: С 63,97; Н 5,15; Cu 8,97; N 7,85. C₃₆H₃₄CuN₄O₆. Вычислено, %: С 63,38; Н 5,02; Cu 9,31; N 8,21. М 682,24.

[2-(3,4-Диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат меди (II)] 12. Масса продукта 1,30 г, выход 90%. Т. пл. 154–156 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3416, 2997, 2930, 2834, 1692, 1627 (C=O), 1590, 1516, 1465, 1452, 1417, 1360 (C=C_{аром.}), 1263, 1237, 1156, 1140 (C-O), 1091, 1074, 1026, 983, 881, 847, 802, 763, 710, 681, 562 (C-H_{аром.}), 486, 447. Найдено, %: С 58,88; Н 5,25; Cu 7,67; N 3,30. C₃₈H₄₀CuN₂O₁₂. Вычислено, %: С 58,49; Н 5,17; Cu 8,14; N 3,59. М 779,19.

[Хинолин-2-карбоксилат цинка (II)] 13. Масса продукта 3,1 г, выход 95%. Т. пл. 297–298 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059, 1628 (C=O), 1563, 1511, 1463, 1436, 1389, 1346, 1309 (C=C_{аром.}), 1268, 1219, 1185, 1155, 1139, 1122 (C-O), 1025, 972, 903, 885, 856, 808, 801, 775, 747, 640, 629, 606, 523 (C-H_{аром.}), 496, 401. Найдено, %: С 59,03; Н 3,11; N 6,58; Zn 15,67. C₂₀H₁₂N₂O₄Zn. Вычислено, %: С 58,63; Н 2,95; N 6,84; Zn 15,96. М 409,71.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат цинка (II)] 14. Масса продукта 4,1 г, выход 91%. Т. пл. 193–195 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3086, 3060, 2926, 2855, 1574, 1546, 1496, 1459, 1444, 1425, 1401, 1322 (C=C_{аром.}), 1234, 1186, 1152 (C-O), 1068, 1033, 895, 813, 791, 766, 721, 692, 657, 568, 552, 513 (C-H_{аром.}), 459. Найдено, %: С 68,68; Н 3,75; N 4,86; Zn 11,37. C₃₂H₂₀N₂O₄Zn. Вычислено, %: С 68,40; Н 3,59; N 4,99; Zn 11,64. М 561,90.

[4,5-Дихлоризофтазол-3-карбоксилат цинка (II)] 15. Масса продукта 1,71 г, выход 93%. Т. пл. 267–269 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241, 2927, 2854, 1649, 1624 (C=O), 1423, 1361, 1337, 1322, 1309 (C=C_{аром.}), 1140 (C-O), 996, 976, 890, 804, 743, 623, 519 (C-H_{аром.}), 459. Найдено, %: С 21,46; Cl 30,44; N 5,70; S 13,53; Zn 13,99. C₈Cl₄N₂O₄S₂Zn. Вычислено, %: С 20,92; Cl 30,87; N 6,10; S 13,96; Zn 14,23. М 459,73.

[5-Амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат цинка(II)] 16. Масса продукта 2,9 г, выход 89%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3442, 3344, 3206, 2961, 2848, 2806, 1739, 1681, 1650 (C=O), 1508 (C=C), 1420, 1380, 1309, 1227 (C-O), 1086, 1046, 953, 890, 823, 809, 796, 764, 588, 506, 481, 450. Найдено, %: С 29,98; Н 2,10; N 20,45; Zn 15,92. C₁₀H₈N₆O₈Zn. Вычислено, %:

C 29,61; H 1,99; N 20,72; Zn 16,12. M 405,59.

[2-(3,4-Диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат цинка (II)] 17. Масса продукта 1,3 г, выход 90%. Т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3438, 3070, 3034, 3001, 2930, 2834, 1681, 1608 (C=O), 1516, 1468, 1452, 1419, 1387, 1361 (C=C_{аром.}), 1264, 1237, 1137 (C–O), 1074, 1026, 983, 882, 847, 822, 763, 710, 681, 639, 621, 560 (C–H_{аром.}). Найдено, %: C 58,79; H 5,21; N 3,34; Zn 7,95. C₃₈H₄₀N₂O₁₂Zn. Вычислено, %: C 58,36; H 5,16; N 3,58; Zn 8,36. M 782,12.

Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар. Образцы растворяли в смеси из двух растворителей: вода и диметилсульфоксид (ДМСО) (в соотношении 1 : 0,25). Полученный коллоидный раствор наносили на диск из фильтровальной бумаги марки «Красная лента».

Все манипуляции с бактериальными клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности.

Исследуемые чистые культуры *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* выращивали 18–20 ч на МПА (мясопептонный агар) при температуре 35 °С. Из полученной культуры готовили смесь плотностью в 10 ЕД оптического стандарта на изотоническом растворе (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Затем наносили на чашку Петри с заранее приготовленной средой Мюллера-Хилтона 30 мкл бактериальной суспензии и с помощью шпателя Дрегалевского равномерно распределяли бактериальную суспензию по чашке, после чего помещали на пред-

варительно расчерченные сегменты диски с сульфаметоксазолом и триметопримом и исследуемым веществом, а также диск контроля без нанесенных на него веществ. Инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов.

Антимикробную активность образца оценивали по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста – испытываемая культура не чувствительна к данной концентрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 6 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, менее 10 мм – слабая активность, 11–15 мм – умеренно выраженная активность, свыше 16 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с сульфаметоксазолом и триметопримом (SMX/TMP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений 7–17 установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Синтезированные соединения представляют собой устойчивые, негигроскопичные тугоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и спиртах, при нагревании растворимые в диметилсульфоксиде.

Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице.

Из табличных данных видно, что в отношении грамотрицательного тест-

Таблица – Антимикробная активность образцов 7–17 (зона задержки роста, мм)

Шифр образца	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
7	–	5,0 ± 0,2
8	7,0 ± 0,1	4,0 ± 0,1
9	–	–
10	12,0 ± 0,1	11,0 ± 0,1
11	11,0 ± 0,1	12,0 ± 0,1
12	9,0 ± 0,1	14,0 ± 0,1
13	–	7,0 ± 0,1
14	9,0 ± 0,1	11,0 ± 0,1
15	8,0 ± 0,1	13,0 ± 0,1
16	–	–
17	8,0 ± 0,1	10,0 ± 0,1
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

микроорганизма *Escherichia coli* умеренную антибактериальную активность проявляют образцы **10, 11, 12** (в диапазоне 11–14 мм зоны задержки роста), слабую антибактериальную активность проявили образцы **7 и 8** (в диапазоне 4–5 мм зоны задержки роста), образец **9** не проявил антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В результате исследования антимикробной активности к *Staphylococcus aureus* установлено, что в отношении грамположительного тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **10 и 11** проявляют умеренную антибактериальную активность (в диапазоне 11–12 мм зоны задержки роста), образцы **8 и 12** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 7–9 мм зоны задержки роста), образцы **7 и 9** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В результате антимикробного исследования установлено, что в отношении грамположительного тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **15, 14, 17** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 8–9 мм зоны задержки роста), образцы **13 и 16** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В отношении грамотрицательного тест-микроорганизма *Escherichia coli* умеренную антибактериальную активность проявляют образцы **15, 14, 17** (в диапазоне 10–13 мм зоны задержки роста), слабую антибактериальную активность проявил образец **13** (в диапазоне 7 мм зоны задержки роста), образец **16** не проявил антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы хелатированные 6 медных и 5 цинковых солей фармакофорных азотсодержащих гетероциклических кислот, перспективных для изучения их антимикробной активности. Исследованы их физико-химические и спектральные характеристики, изучена антимикробная активность. Установлено, что медные и цинковые соли данного набора гетероциклических карбоновых кислот проявили слабую или умеренную активность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*

и *Escherichia coli*.

Комбинация в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов (в данном случае ионов Cu^{2+} , Zn^{2+} и фрагментов гетероциклических соединений) может привести к синергизму их свойств, способствовать появлению новых видов биологической активности и других полезных свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25-008.

SUMMARY

E. A. Dikumar, L. N. Filippovich,
T. P. Ahlamenok, N. V. Bogdanova,
E. N. Margun, N. A. Zhukovskaya,
S. G. Stepin

SYNTHESIS OF CHELATED COPPER AND ZINC SALTS OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

The search for new antitumor, antimicrobial and fungicidal substances based on transition metal derivatives is a topical task in the chemical-pharmaceutical scientific field. One of the promising approaches to the search for potentially bioactive agents is the synthesis of chelated transition metal salts with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of the synthesis of chelated copper and zinc salts of 2-phenylquinoline-4-carboxylic, quinaldic (2-quinolinecarboxylic), 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic, 5-aminoorotic (5-amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxylic) and 2-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acids. The composition and structure of the resulting compounds were determined using elemental analysis, IR spectroscopy, and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit weak to moderate activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, quinaldic acid, 5-aminoorotic acid, 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid, copper and zinc salts, infrared spectra, antimicrobial activity, agar diffusion.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iakovidis, I. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach / I. Iakovidis, I. Delimaris, S. M. Piperakis // *Molecular biology international*. – 2011. – P. 594529. – Doi: 10.4061/2011/594529.

2. Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials / P. Szymański, T. Fraczek, M. Markowicz, E. Mikiciuk-Olasik // *Biometals*. – 2012. – Vol. 25, N 6. – P. 1089–1112. – Doi: 10.1007/s10534-012-9578-y.

3. Hordyjewska, A. The many «faces» of copper in medicine and treatment / A. Hordyjewska, Ł. Popiołek, J. Kocot // *Biometals*. – 2014. – Vol. 27, N 4. – P. 611–621. – Doi: 10.1007/s10534-014-9736-5.

4. A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? / M. Wehbe, A. W. Leung, M. S. Abrams [et al.] // *Dalton transactions*. – 2017. – Vol. 46. – P. 10758–10773. – Doi: 10.1039/C7DT01955F.

5. Metal Ion Complexes with Pyrazoles, Aziridines and Diaziridines – Synthesis and Biological Activity / K. Malinowska, I. P. Lorenz, B. Sadowska, P. Mucha // *Current medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 26, N 4. – P. 648–663. – Doi: 10.2174/0929867325666180221124447.

6. Synthesis, spectral characteristics and microbiological activity of benzanthrone derivatives and their Cu(II) complexes / D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, R. Kukeva [et al.] // *Journal of molecular structure*. – 2019. – Vol. 1197. – P. 576–582. – Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.087.

7. Copper (II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies / A. Hussain, M. F. AlAjmi, M. T. Rehman [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 5237. – Doi: 10.1038/s41598-019-41063-x.

8. Divalent copper complexes as influenza A M2 inhibitors / N. A. Gordon, K. L. McGuire, S. K. Wallentine [et al.] // *Antiviral research*. – 2017. – Vol. 147. – P. 100–106. – Doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.009.

9. Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents / ed.: A. Sigel [et al.]. – Berlin ; Boston : Walter de Gruyter GmbH, 2018. – 546 p. – Doi: 10.1515/9783110470734.

10. Комплексные соединения металлов как потенциальные противоопухолевые препараты (обзор) / З. М. Саркисян, И. В. Шкутина, В. Ф. Селеменев [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: химия, биология, фармация*. – 2023. – № 2. – С. 117–130.

11. Дикусар, Е. А. Синтез медных комплексов производных бензимидазола / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, С. Г. Стёпин // *Вестник Витебского государственного технологического университета*. – 2011. – № 1. –

С. 132–137.

12. Стёпин, С. Г. Перспективные лекарственные препараты на основе металлов и их соединений / С. Г. Стёпин, Е. А. Дикусар, В. А. Журба // *Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»*. – Санкт-Петербург : С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад., 2016. – С. 595–598.

13. Изучение противомикробной активности полимерных форм, содержащих комплексные соединения меди и железа / А. С. Самофалов, Я. В. Тихонова, Е. Б. Артюшкова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8535> (дата обращения: 22.05.2025).

14. Enhanced antibacterial and wound healing activities of microporous chitosan-Ag/ZnO composite dressing / Z. Lu, J. Gao, Q. He [et al.] // *Carbohydrate polymers*. – 2017. – Vol. 156. – P. 460–469. – Doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.051.

15. Antimicrobial active edible coating of alginate and chitosan add ZnO nanoparticles applied in guavas (*Psidium guajava* L.) / B. J. Arroyo, A. C. Bezerra, L. L. Oliveira [et al.] // *Food Chemistry*. – 2019. – Vol. 309. – P. 125566. – Doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125566.

16. Kabanov, V. L. Chitosan Application in Food Technology: a Review of Recent Advances / V. L. Kabanov, L. V. Novinyuk // *Food systems*. – 2020. – Vol. 3, N 1. – P. 10–15. – Doi: 10.21323/2618-9771-2020-3-1-10-15.

17. Производные изованилинового эфира изоникотиновой кислоты / Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Д. В. Казак [и др.] // *Вестник фармации*. – 2020. – № 3. – С. 55–64.

REFERENCES

1. Iakovidis I, Delimaris I, Piperakis SM. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. *Mol Biol Int*. 2011;594529. doi: 10.4061/2011/594529

2. Szymański P, Fraczek T, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E. Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials. *Biometals*. 2012;25(6):1089–112. doi: 10.1007/s10534-012-9578-y

3. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many «faces» of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611–21. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5

4. Wehbe M, Leung AW, Abrams MS, Orvig C, Bally MB. A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? *Dalton Trans*. 2017;46:10758–73. doi: 10.1039/C7DT01955F

5. Malinowska K, Lorenz IP, Sadowska B, Mucha P. Metal Ion Complexes with Pyrazoles, Aziridines and Diaziridines – Synthesis and Biological Activity. *Curr Med Chem*. 2019;26(4):648–63. doi: 10.2174/092986732566

6180221124447

6. Staneva D, Vasileva-Tonkova E, Kukeva R, Stoyanova R, Grabchev I. Synthesis, spectral characteristics and microbiological activity of benzanthrone derivatives and their Cu(II) complexes. *J Mol Struct.* 2019;1197:576–82. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.087

7. Hussain A, AlAjmi MF, Rehman MT, Amir S, Husain FM, Alsalmeh A, et al. Copper (II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies. *Sci Rep.* 2019;9(1):5237. doi: 10.1038/s41598-019-41063-x

8. Gordon NA, McGuire KL, Wallentine SK, Mohl GA, Lynch JD, Harrison RG, et al. Divalent copper complexes as influenza A M2 inhibitors. *Antiviral Res.* 2017;147:100–6. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.009

9. Sigel A, Sigel H, Freisinger E, Sigel RKO, editors. *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents.* Berlin, Germany: Walter de Gruyter GmbH; 2018. 546 p. doi: 10.1515/9783110470734

10. Sarkisian ZM, Shkutina IV, Selemenev VF, Mironenko NV, Lysenkov AE, Polotskii IuS, i dr. Metal complexes as potential antitumor drugs (review). *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: khimiia, biologiia, farmatsiia.* 2023;(2):117–30. (In Russ.)

11. Dikusar EA, Potkin VI, Stepin SG. Synthesis of copper complexes of benzimidazole derivatives. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2011;(1):132–7. (In Russ.)

12. Stepin SG, Dikusar EA, Zhurba VA. Promising drugs based on metals and their compounds. V: *Sbornik materialov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii».* Sankt-Peterburg, RF: S-Peterb gos khim-

farmatsevt akad; 2016. s. 595–8. (In Russ.)

13. Samofalov AS, Tikhonova Ia, Artiushkova E, Sekerina Iu, Zavidovskaia KV, Lazurina LP. Study of the antimicrobial activity of polymeric forms containing complex compounds of copper and iron. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2013;(1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8535> (data obrashcheniia: 22.05.2025). (In Russ.)

14. Lu Z, Gao J, He Q, Wu J, Liang D, Yang H, et al. Enhanced antibacterial and wound healing activities of microporous chitosan-Ag/ZnO composite dressing. *Carbohydr Polym.* 2017;156:460–9. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.051

15. Arroyo BJ, Bezerra AC, Oliveira LL, Arroyo SJ, Melo EA, Santos AMP. Antimicrobial active edible coating of alginate and chitosan add ZnO nanoparticles applied in guavas (*Psidium guajava* L.). *Food Chem.* 2019;309:125566. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125566

16. Kabanov VL, Novinyuk LV. Chitosan Application in Food Technology: a Review of Recent Advances. *Food Syst.* 2020;3(1):10–5. doi: 10.21323/2618-9771-2020-3-1-10-15

17. Dikusar EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potkin VI, Stepin SG. Derivatives of isonicotinic acid isovanillin ester. *Vestnik farmatsii.* 2020;(3):55–64. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», лаборатория химии гетероциклических соединений,

тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,

e-mail: digusar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 11.09.2025 г.