

Научная статья

УДК 547-386

doi: 10.17223/24135542/38/7

## **Синтез, антиагрегационные и антикоагуляционные свойства некоторых производных 1-бензилизатина**

**Андрей Владимирович Богданов<sup>1</sup>, Алевтина Яковлевна Мельникова<sup>2</sup>,  
Евгений Евгеньевич Пономарев<sup>3</sup>, Зульфия Альбертовна Валиуллина<sup>4</sup>,  
Александр Владимирович Самородов<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2,3</sup> Московский государственный университет технологий и управления  
им. К.Г. Разумовского, Москва, Россия

<sup>4</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>5</sup> Уфимский юридический институт МВД России, Уфа, Россия

<sup>1</sup> [abogdanov@inbox.ru](mailto:abogdanov@inbox.ru)

<sup>2</sup> [may22.03@yandex.ru](mailto:may22.03@yandex.ru)

<sup>3</sup> [eponomarev@mfmgtu.ru](mailto:eponomarev@mfmgtu.ru)

<sup>4</sup> [AVSamorodov@gmail.com](mailto:AVSamorodov@gmail.com)

<sup>5</sup> [z\\_suleimanova@mail.ru](mailto:z_suleimanova@mail.ru)

**Аннотация.** Реакцией алкилирования натриевой соли изатина различными галогенсодержащими бензилгалогенидами с высокими выходами получена серия 1-бензилизатинов. Удобство данного подхода заключается в отсутствии необходимости промежуточного выделения натриевой соли и эффективности применения как хлор- так и бромметилбензолов. Показано, что использование бензибромидов выгоднее с точки зрения увеличения выхода целевых соединений. Строение новых производных изатина было однозначно доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, состав – масс-спектрометрией и элементным анализом. Интересной особенностью спектров ESI, зарегистрированных в положительной моде, является наличие пиков, соответствующих массам протонированных молекул изатинов. При исследовании влияния соединений **3–7** на систему гемостаза установлено, что показатели медиан антиагрегационной активности ряда новых галогенсодержащих 1-бензилизатинов составили 17,8, 14,3, 15,4 14,1 и 11,3% (p < 0,05 для всех значений) относительно контроля, что соответствует значениям ацетилсалициловой кислоты. При этом соединения **3, 4, 6, 7** эффективнее препарата сравнения удлинняли значение латентного периода на 11,8, 10,5, 4,3 и 26,5% (p < 0,05 для всех значений) соответственно, что, вероятно, может свидетельствовать о более широком антитромботическом потенциале данных соединений. При оценке антикоагуляционной активности установлено, что весь ряд исследуемых 1-бензилизатинов (**3–7**) проявляет различной степени выраженности влияние на коагуляционный компонент гемостаза, который заключается в удлинении активированного парциального тромбопластинового времени. Показано, что влияние на систему гемостаза новых соединений зависит от природы галогена в бензильном фрагменте. Наиболее активное соединение в отношении системы гемостаза – 1-(2-хлорбензил)индолин-2,3-дион – содержит 2-хлорбензильный заместитель (**3**), введение дополнительного атома хлора в положение 4 (соединение (**5**)) или фтора

в положение 4 и 6 (соединения (4, 6, 7)) приводит к незначительному снижению антиагрегационной и антикоагуляционной активности.

**Ключевые слова:** изатин, алкилирование, антиагрегационная активность, антикоагуляционная активность

**Для цитирования:** Богданов А.В., Мельникова А.Я., Пономарев Е.Е., Валиуллина З.А., Самородов А.В. Синтез, антиагрегационные и антикоагуляционные свойства некоторых производных 1-бензилизатина // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2025. № 38. С. 86–96. doi: 10.17223/24135542/38/7

Original article

doi: 10.17223/24135542/38/7

## **Synthesis, antiaggregation and anticoagulation properties of some 1-benzylisatin derivatives**

**Andrei V. Bogdanov<sup>1</sup>, Alevtina Ya. Melnikova<sup>2</sup>, Evgeny E. Ponomarev<sup>3</sup>, Zulfiya A. Valiullina<sup>4</sup>, Aleksandr V. Samorodov<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Kazan (Volga region) federal university, Kazan, Russian Federation

<sup>2, 3</sup> Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>5</sup> Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia (Ufa, Russian Federation

<sup>1</sup> [abogdanov@inbox.ru](mailto:abogdanov@inbox.ru)

<sup>2</sup> [may22.03@yandex.ru](mailto:may22.03@yandex.ru)

<sup>3</sup> [eponomarev@mfmngutu.ru](mailto:eponomarev@mfmngutu.ru)

<sup>4</sup> [AVSamorodov@gmail.com](mailto:AVSamorodov@gmail.com)

<sup>5</sup> [z\\_suleimanova@mail.ru](mailto:z_suleimanova@mail.ru)

**Abstract.** A series of 1-benzylisatins was obtained in high yields by alkylation of sodium isatin with various halogen-containing benzyl halides. The convenience of this approach lies in the absence of the need for intermediate isolation of the sodium salt and the efficiency of using both chloro- and bromomethylbenzenes. It was shown that the use of benzyl bromides is more advantageous from the point of view of increasing the yield of the target compounds. The structure of the new isatin derivatives was unambiguously proven by IR spectroscopy and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, the composition – by mass spectrometry and elemental analysis. An interesting feature of the ESI spectra recorded in the positive mode is the presence of peaks corresponding to the masses of protonated isatin molecules. When studying the effects of compounds (3-7) on the hemostasis system, it was found that the median antiaggregation activity values of a number of new halogen-containing 1-benzylisatins were 17.8%, 14.3%, 15.4%, 14.1%, and 11.3% ( $p < 0.05$  for all values) relative to the control, which corresponds to the values of acetylsalicylic acid. At the same time, compounds 3, 4, 6, and 7 were more effective than the comparison drug in prolonging the latent period by 11.8%, 10.5%, 4.3%, and 26.5% ( $p < 0.05$  for all values), respectively, which may probably indicate a broader antithrombotic potential of these compounds. When evaluating the anticoagulant activity, it was found that the entire series of 1-benzylisatins under study (3-7) exhibited varying degrees of influence on the coagulation component of hemostasis, which consisted of prolongation of the activated partial thromboplastin time. It was shown that the effect of new compounds on the hemostatic system depended on the nature of the halogen in

the benzyl fragment. The most active compound in relation to the hemostatic system, 1-(2-chlorobenzyl)indoline-2,3-dione, contained a 2-chlorobenzyl substituent (3); introduction of an additional chlorine atom at position 4 (compound (5)) or fluorine at positions 4 and 6 (compounds (4, 6, 7)) resulted in a slight decrease in antiaggregation and anticoagulant activity.

**Keywords:** isatin, alkylation, antiaggregation activity, anticoagulant activity

**For citation:** Bogdanov, A.V., Melnikova, A.Ya., Ponomarev, E.E., Valiullina, Z.A., Samorodov, A.V. Synthesis, antiaggregation and anticoagulation properties of some 1-benzylisatin derivatives. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2025, 38, 86–96. doi: 10.17223/24135542/38/7

## Введение

Изатин имеет природное происхождение и в то же время является коммерчески и синтетически легкодоступным соединением. Легкость модификации по карбонильной группе, ароматическому фрагменту и атому азота позволяет исследователям в этой области рассматривать данную структуру в качестве базовой платформы для медицины, органического синтеза, химии функциональных материалов [1–4]. С точки зрения медицинской химии изатин рассматривается как объект «молекулярной гибридизации» с возможностью управления свойствами его производных в результате модификации того или иного реакционного центра [5]. Известно, что многочисленные производные изатина проявляют различные виды биологической активности, такие как противораковая [6], антитуберкулезная [7], антимикробная [8], фунгицидная [9] и др. Функционализация оксиндольного цикла гидразонным фрагментом зачастую приводит к проявлению данными соединениями новых видов активности (рис. 1).

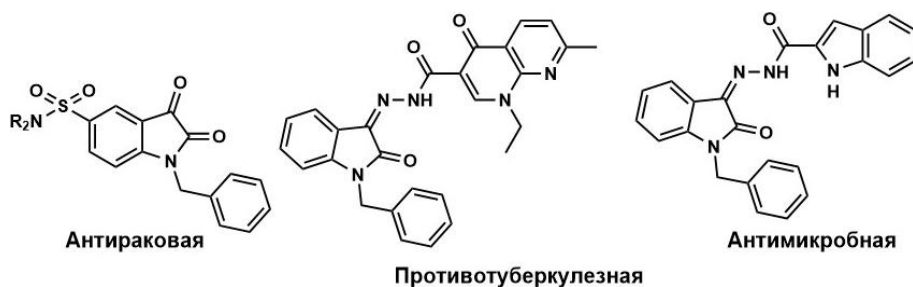


Рис.1. Представители биологически активных производных 1-бензилизатина

При этом следует отметить существенное влияние строения заместителей на периферии гетероциклической платформы на уровень и тип физиологического действия. Учитывая вышеописанное, можно сделать вывод о наибольших перспективах разработки новых лекарственных препаратов на основе 1-бензилизатинов.

## Материалы и методы

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборах Bruker Avance-400, Bruker Avance-600 в  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектры ESI регистрировали на масс-спектрометре AmazonX. ИК-спектры получены на приборе Bruker Vector-22 суспензий веществ в пластинках KBr. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10 Stuart. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O. Исследования влияния на систему гемостаза проводились в строгом соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10]. Эксперименты проводились в условиях *in vitro* с использованием крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет (всего 36 доноров). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 30 января 2024 г.). Перед забором крови от всех участников было получено информированное согласие.

Кровь забирали из локтевой вены с помощью системы вакуумного сбора крови BD Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8%-ный раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Центрифугирование цитратной крови проводили на центрифуге ОПН-3.02 (ОАО ТНК «Дастан», Киргизия). Изучение влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born [11] с использованием агрегометра АТ-02 (НПЦ Медтехника, Москва, Россия). Оценку антиагрегационной активности исследуемых соединений и препаратов сравнения начинали с конечной концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ; 20 мкг/мл) и коллаген (5 мг/мл) (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул, Россия).

Изучение антикоагулянтной активности проводили по общепринятым тестам коагуляции с использованием оптического двухканального автоматического анализатора свертывания крови Solar CGL 2110 (ЗАО «Солар», Минск, Беларусь). Изучались следующие параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) и концентрация фибриногена по методу Клаусса (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул, Россия) [12]. Определение антикоагуляционной активности исследуемых соединений и препарата сравнения проводилось в концентрации  $5 \cdot 10^{-4}$  г/мл. В качестве препаратов сравнения использованы 2-ацетилоксибензойная кислота («Ацетилсалициловая кислота», Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай, серия 002474, годен до 04.2027) и «Гепарин натрия» (ОАО «Синтез», Россия, серия 02448, годен до 01.2026).

Результаты исследования антикоагулянтной и антиагрегационной активности обрабатывались с использованием статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности распределения фактических данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Форма распределения полученных данных отличалась от нормальной, поэтому для дальнейшего анализа использовались непараметрические методы. Данные были представлены в виде медиан и 25 и 75 перцентилей. Анализ дисперсии

проводился с использованием теста Краскела–Уоллиса. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### Экспериментальная часть

**Общая методика синтеза производных 1-бензилизатина (3–7).** К раствору производного изатина (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при перемешивании на магнитной мешалке при 10°C добавили 0,42 г (10 ммоль, 60%-ная суспензия в минеральном масле) гидрида натрия. Через 30 мин в реакционную массу при 10°C добавили 10 ммоль соответствующего бензилгалогенида. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч, выливали в смесь 20 г льда с 50 мл воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C выпавший осадок отфильтровали, промывали последовательно диэтиловым и петролейным эфиром и высушивали в вакууме водоструйного насоса (18 мм рт. ст.).

**1-(2-Хлорбензил)индолин-2,3-дион (3).** Оранжевый порошок, выход 84%, т. пл. 179–181°C. Найдено, %: С, 66,21; Н, 3,59; Cl, 12,89; N, 5,10.  $C_{15}H_{10}ClNO_2$ . Вычислено, %: С, 66,31; Н, 3,71; Cl, 13,05; N, 5,16. ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 2 921 (C–H), 2 854 (C–H), 1 744 (C=O), 1 615 (C=C), 1 470 (C–H), 1 352 (C–N). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J$  Гц): 7,64 д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,5 Гц,  $^4J_{HH}$  0,8), 7,50 д. д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,8 Гц,  $^3J_{HH}$  7,8 Гц,  $^4J_{HH}$  1,3 Гц), 7,43 д. м (1H,  $^3J_{HH}$  7,5 Гц), 7,28–7,21 м (3H), 7,12 д. д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,7 Гц,  $^3J_{HH}$  7,5 Гц,  $^4J_{HH}$  0,7 Гц), 6,77 уш. д (1H,  $^3J_{HH}$  8,0 Гц), 5,07 с (2H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ с, м.д.,  $J$  Гц): 182,9, 158,4, 150,2, 138,5, 134,7, 133,7, 130,5, 129,8, 129,2, 127,8, 125,6, 124,2, 117,7, 110,8, 41,0. Масс-спектр ESI: 272  $[M + H]^+$ .

**1-(2-Фторбензил)индолин-2,3-дион (4).** Оранжевый порошок, 90%, т. пл. 148°C. Все физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [10].

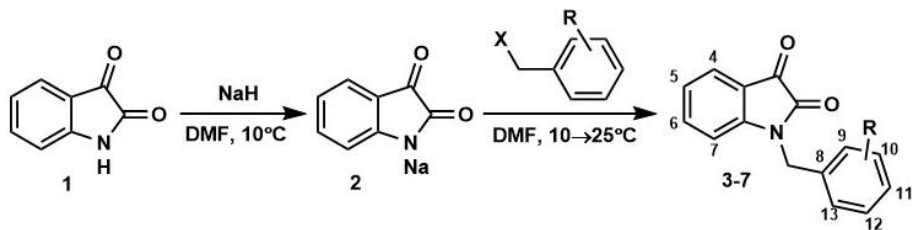
**1-(2,4-Дихлорбензил)индолин-2,3-дион (5).** Оранжевый порошок, выход 97%, т. пл. 188°C. Найдено, %: С, 58,70; Н, 2,86; Cl, 23,03; N, 4,45.  $C_{15}H_9Cl_2NO_2$ . Вычислено, %: С, 58,85; Н, 2,96; Cl, 23,16; N, 4,58. ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 2 925 (C–H), 2 853 (C–H), 1 749 (C=O), 1 729 (C=O), 1 609 (C=C), 1 470 (C–H), 1 357 (C–N). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J$  Гц): 7,65 д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,5 Гц,  $^4J_{HH}$  0,8), 7,52 д. д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,8 Гц,  $^3J_{HH}$  7,8 Гц,  $^4J_{HH}$  1,4 Гц), 7,45 д (1H,  $^4J_{HH}$  1,8 Гц), 7,21 д. д (1H,  $^3J_{HH}$  8,4 Гц,  $^4J_{HH}$  1,9 Гц), 7,18 д (1H,  $^3J_{HH}$  8,4 Гц), 7,14 д. д. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,6 Гц,  $^3J_{HH}$  7,6 Гц,  $^4J_{HH}$  0,6 Гц), 6,75 уш. д (1H,  $^3J_{HH}$  7,8 Гц), 5,02 с (2H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ с, м.д.,  $J$  Гц): 182,9, 158,4, 150,5, 138,5, 133,0, 131,8, 130,0, 129,4, 128,2, 127,4, 125,5, 124,1, 117,7, 111,0, 41,4. Масс-спектр ESI: 306  $[M + H]^+$ .

**1-(2-Хлор-4-фторбензил)индолин-2,3-дион (6).** Оранжевый порошок, 92%, т. пл. 188°C. Все физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [10].

**1-(2-Хлор-6-фторбензил)индолин-2,3-дион (7).** Оранжевый порошок, 89%, т. пл. 153°C. Все физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [13].

## Обсуждение результатов

Используя разработанный ранее подход к функционализации изитина по эндоциклическому атому азота [14], в данной работе был получен ряд производных изитина, содержащих атомы галогена в бензильном заместителе (рис. 2).



R = 2-Cl, X = Cl (3); 2-F, X = Br (4); 2,4-di-Cl, X = Br (5); 2-Cl-4-F, X = Br (6); 2-F-6-Cl, X = Cl (7)

Рис. 2. Схема реакции получения производных 1-бензилизитина

Строение новых производных изитина **3**, **5** было однозначно доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ , состав – масс-спектрометрией и элементным анализом. Так, ИК-спектры данных соединений содержат интенсивные полосы поглощения на 1 740 и 1 610  $\text{см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям связей  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{C}$ . В масс-спектрах моно- и дихлорпроизводных **3**, **5**, зарегистрированных с помощью метода ионизации электронным распылением (ESI), присутствуют пики с массами 272 и 306, соответствующие протонированным формам молекул.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  1-(2,4-дихлорбензил)изитина **5**, зарегистрированного в дейтерохлороформе, присутствует восемь сигналов протонов (рис. 3). В самых сильных полях резонируют метиленовые протоны. В области 6,7–7,7 м.д. проявляются ароматические протоны, при этом легко можно приписать сигналы протонов оксиндола и бензильного заместителя. Так, сигнал протона  $\text{H}^{13}$  проявляется в виде дублета при 7,19 м.д. Дублет дублетов с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ)  $^3J_{\text{HH}}$  8,4 Гц и  $^4J_{\text{HH}}$  1,9 Гц при 7,21 м.д. и дублет при 7,45 м.д. с КССВ  $^4J_{\text{HH}}$  1,9 Гц относятся к протонам  $\text{H}^{12}$  и  $\text{H}^{10}$  соответственно.

Синтезирован с высокими выходами ряд новых производных изитина, содержащих различные атомы галогенов в бензильном заместителе. При исследовании влияний соединений **3**, **4**, **5**, **6**, **7** на систему гемостаза (таблица) установлено, что медианы значений снижения показателя максимальной амплитуды для соединений **3**, **5**, **6**, **7** составили 17,8, 14,3, 14,1, 15,4% соответственно относительно контроля ( $p < 0,05$ ), что соответствует значениям ацетилсалициловой кислоты. Однако соединения под лабораторными шифрами **3**, **4**, **6**, **7** эффективнее ацетилсалициловой кислоты удлинляли значение латентного периода на 11,8, 10,5, 4,3 и 26,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно, что может свидетельствовать о более широком антитромботическом потенциале данных соединений.

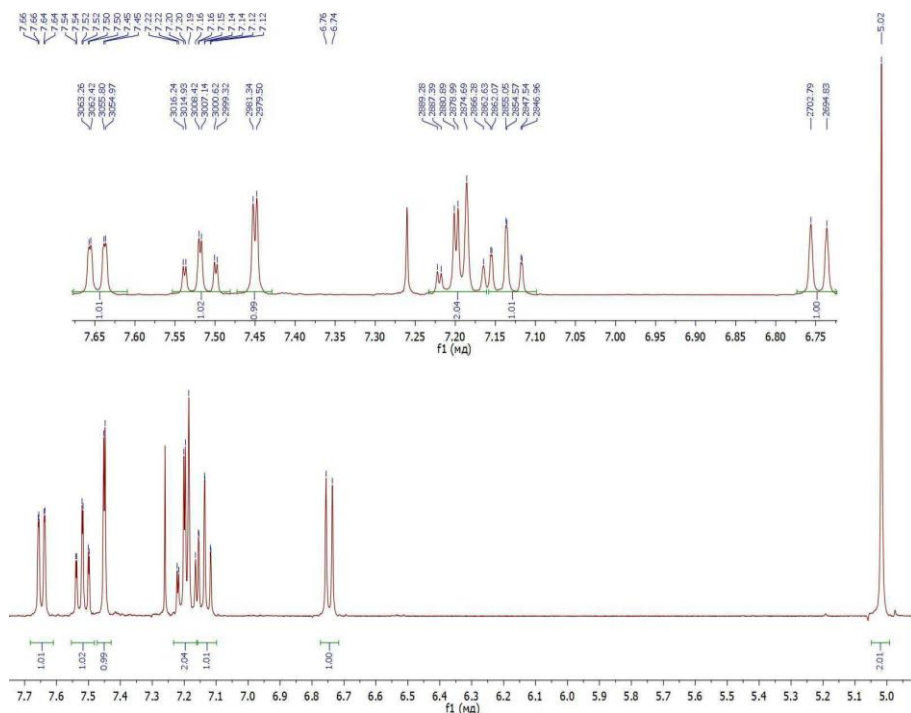


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-(2,4-дихлорбензил)изитина **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)

**Активность соединений 3–7 и препаратов сравнения  
в отношении системы гемостаза в условиях *in vitro***

Соедине- ния	Латентный период, % к контролю	Максималь- ная ампли- туда, % к контролю	Скорость агре- гации, % к контролю	Время дости- жения МА, % к контролю	Изменение АПТВ, % к контролю
<b>3</b>	+11,8 (9,6–13,5)*#	–17,8 (15,4–18,1)*	–13,5 (12,8–14,7)*	–24,6 (21,3–26,7)*#	+9,4 (8,2–11,7)*
<b>4</b>	+10,5 (9,4–12,3)*#	–11,3 (9,5–13,6)*	+13,8 (12,4–15,6)*#	+20,4 (17,4–22,9)*#	+6,3 (5,6–9,3)*
<b>5</b>	–15,3 (14,7–17,8)*#	–14,3 (13,1–17,5)*	–22,7 (20,4–24,9)*#	–22,4 (21,7–25,9)*#	+8,2 (7,1–10,3)*
<b>6</b>	+4,3 (3,6–5,9)#	–14,1 (13,7–16,8)*	–7,9 (7,1–10,3)*	+14,2 (12,4–17,9)*	+4,7 (3,6–5,4)
<b>7</b>	+26,5 (24,3–29,7)*#	–15,4 (14,7–16,9)*	–11,9 (8,7–14,9)*	+12,7 (11,2–13,9)*	+5,2 (3,7–6,4)
Ацетилсалициловая кислота	–2,1 (1,1–2,6)	–13,7 (10,8–16,4)*	–10,5 (7,6–12,3)*	+10,5 (8,7–13,4)*	–
Гепарин натрия	–	–	–	–	+20,3 (19,7–21,4)*

Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с контролем; # $p \leq 0,05$  в сравнении с ацетилсалициловой кислотой;  $p < 0,05$  в сравнении с гепарином натрия для всех соединений;  $n = 6$ .

При анализе антикоагуляционной активности установлено, что данные соединения проявляют различной степени выраженности влияние на коагуляционный компонент гемостаза, которое заключается в удлинении активированного парциального тромбопластинового времени не более чем на 10%. При этом наибольшую антикоагуляционную активность проявили соединения под лабораторными шифрами **3, 4, 5**, удлинение АПТВ для которых составило 9,4, 6,3 и 8,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно относительно контроля.

Следует отметить, что наиболее активное соединение в отношении системы гемостаза содержит 2-Хлорбензил (**3**), введение дополнительного атома хлора в положение 4 (**5**) или фтора в положение 4 и 6 (**4, 6, 7**) приводит к незначительному снижению антиагрегационной и антикоагуляционной активности ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, установлено, что синтезированные производные изатина, содержащие различные атомы галогенов в бензильном заместителе, проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты.

### **Выводы**

В заключение следует отметить, что синтезированный ряд новых производных изатина, содержащих различные атомы галогенов в бензильном заместителе, продемонстрировал влияние на агрегационный компонент гемостаза, проявляя активность, сопоставимую с активностью ацетилсалициловой кислоты, а также влияние на коагуляционный компонент гемостаза путем удлинения активированного парциального тромбопластинового времени. Данные показатели свидетельствуют о возможном потенциале данных соединений в качестве основы для разработки эффективных антиагрегантов и антикоагулянтов.

### **Список источников**

1. Shu V.A., Eni D.B., Ntie-Kang F. A Survey of isatin hybrids and their biological properties // Comprehensive Review. 2025. Vol. 29. P. 1737–1760. [https://doi: 10.1007/s11030-024-10883-z](https://doi.org/10.1007/s11030-024-10883-z)
2. Zhang Y.-Zh., Du H.-Zh., Liu H.-L. Isatin dimers and their biological activities // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2020. Vol. 353. e1900299. doi: 10.1002/ardp.201900299
3. Brandao P., Marques C.S., Carreiro E.P., Pineiro M., Burke A.J. Engaging Isatins in Multi-component Reactions (MCRs) - Easy Access to Structural Diversity // Chem. Rec. 2021. Vol. 21. P. 924–1037. doi: 10.1002/tcr.202000167
4. Bogdanov A.V., Mironov V.F. Advances in the synthesis of isatins: a survey of the last decade // Synthesis. 2018. Vol. 50. P. 1601–1609. doi: 10.1055/s-0036-1591946
5. Design of Hybrid Molecules for Drug Development / ed by M. Decker. Elsevier, 2017. 352 p.
6. Limpachayaporn P., Schaefers M., Haufe G. Isatin Sulfonamides: Potent caspases-3 and -7 inhibitors, and promising PET and SPECT radiotracers for apoptosis imaging // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. P. 1173–1196. doi: 10.4155/fmc.15.52
7. Kumar S.Bh., Ravinder M., Kishore G., Rao V.J., Yogeeswari P., Sriram D. Synthesis, antitubercular and anticancer activity of new Baylis–Hillman adduct-derived N-cinnamyl-substituted isatin derivatives // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. P. 1934–1940. doi: 10.1007/s00044-013-0787-x



8. Al-Wabli R.I., Zakaria A.S., Attia M.I. Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial potential of certain new isatin-indole molecular hybrids // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 1958–1973. doi: 10.3390/molecules22111958
9. Pandey V.K., Dwivedi A., Pandey O.P., Sengupta S.K. Organophosphorus derivatives containing isatin-3-hydrazones as chemotherapeutants against fungal pathogens of sugarcane // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56 (22). P. 10779–10784. doi: 10.1021/jf801975z
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Науч. центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с. EDN SDEWMP.
11. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature*. 1962. Vol. 194. P. 927–929. doi: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
12. Morozova J.E., Gilmullina Z.R., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Syakaev V.V., Babaeva O.B., Ziganshina A.Y., Mukhametzyanov T.A., Samorodov A.V. et al. Calix[4]Resorcinarene Carboxybetaines and Carboxybetaine Esters: Synthesis, Investigation of In Vitro Toxicity, Anti-Platelet Effects, Anticoagulant Activity, and BSA Binding Affinities // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. Art. 15298.
13. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsvunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F. Isatin derivatives bearing a fluorine atom. Part 1: Synthesis, hemotoxicity and antimicrobial activity evaluation of fluoro-benzylated water-soluble pyridinium isatin-3-acylhydrazones // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2019. Vol. 227. Art. 109345. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
14. Tacconi G., Righetti P.P., Desimoni G. Einfache darstellung von N-substituierten isatinen // *J. Prakt. Chem.* 1973. Vol. 315 (2). P. 339–344.

## References

1. Shu V.A., Eni D.B., Ntie-Kang F. A Survey of isatin hybrids and their biological properties. *Comprehensive Review*. 2025, 29, P. 1737–1760. [https://doi: 10.1007/s11030-024-10883-z](https://doi.org/10.1007/s11030-024-10883-z).
2. Zhang Y.-Zh., Du H.-Zh., Liu H.-L. Isatin dimers and their biological activities. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2020, 353, e1900299. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900299>.
3. Brandao P., Marques C.S., Carreiro E.P., Pineiro M., Burke A.J. Engaging Isatins in Multi-component Reactions (MCRs) - Easy Access to Structural Diversity. *Chem. Rec.* 2021, 21, P. 924–1037. doi: 10.1002/tcr.202000167
4. Bogdanov A.V., Mironov V.F. Advances in the synthesis of isatins: a survey of the last decade. *Synthesis*. 2018, 50, 1601-1609. DOI: 10.1055/s-0036-1591946.
5. *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*. Ed by M.Decker. Elsevier, 2017. 352 p.
6. Limpachayaporn P., Schaefers M., Haufe G. Isatin Sulfonamides: Potent caspases-3 and -7 inhibitors, and promising PET and SPECT radiotracers for apoptosis imaging. *Future Med. Chem.* 2015, 7, 1173-1196. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.52>.
7. Kumar S.Bh., Ravinder M., Kishore G., Rao V.J., Yogeewari P., Sriram D. Synthesis, antitubercular and anticancer activity of new Baylis–Hillman adduct-derived N-cinnamyl-substituted isatin derivatives. *Med. Chem. Res.* 2014, 23, 1934-1940. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0787-x>.
8. Al-Wabli R.I., Zakaria A.S., Attia M.I. Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial potential of certain new isatin-indole molecular hybrids. *Molecules*. 2017, 22, 1958-1973. <https://doi.org/10.3390/molecules22111958>.
9. Pandey V.K., Dwivedi A., Pandey O.P., Sengupta S.K. Organophosphorus derivatives containing isatin-3-hydrazones as chemotherapeutants against fungal pathogens of sugarcane // *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56 (22), 10779–10784. doi: 10.1021/jf801975z.
10. *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products* / Scientific Center for Expertise of Medical Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia. Pt. 1. М.: Grif i K, 2012. 944 p. EDN SDEWMP.

11. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962, 194, 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
12. Morozova J.E., Gilmullina Z.R., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Syakaev V.V., Babaeva O.B., Ziganshina A.Y., Mukhametzyanov T.A., Samorodov A.V. et al. Calix [4] Resorcinarene Carboxybetaines and Carboxybetaine Esters: Synthesis, Investigation of In Vitro Toxicity, Anti-Platelet Effects, Anticoagulant Activity, and BSA Binding Affinities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 15298.
13. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F. Isatin derivatives bearing a fluorine atom. Part 1: Synthesis, hemotoxicity and antimicrobial activity evaluation of fluoro-benzylated water-soluble pyridinium isatin-3-acylhydrazones. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2019, 227, Art. № 109345. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.109345>.
14. Tacconi G., Righetti P.P., Desimoni G. Einfache darstellung von N-substituierten isatinen. *J. Prak. Chem.* 1973, 315, 2, 339-344.

**Сведения об авторах:**

**Богданов Андрей Владимирович** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань, Россия). E-mail: abogdanov@inbox.ru

**Мельникова Алевтина Яковлевна** – кандидат педагогических наук, доцент кафедры социально-экономических наук БИТУ (филиал) Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского (Москва, Россия). E-mail: may22.03@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5154-8031

**Пономарев Евгений Евгеньевич** – кандидат технических наук, доцент кафедры пищевых технологий и промышленной инженерии Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского (Москва, Россия). E-mail: eponomarev@mfmgtu.ru; ORCID: 0000-0002-2931-7074

**Валиуллина Зульфия Альбертовна** – ассистент кафедры фармакологии Башкирского государственного медицинского университета Минздрава (Уфа, Россия). E-mail: z\_suleimanova@mail.ru; ORCID: 0009-0006-9107-0435

**Самородов Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры криминалистики Уфимского юридического института МВД России (Уфа, Россия). E-mail: AVSamorodov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-499X

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Information about the authors:**

**Bogdanov Andrei V.** – PhD in Chemistry, Senior Researcher, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russian Federation). E-mail: abogdanov@inbox.ru

**Melnikova Alevtina Y.** – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the Department of Social and Economic Sciences, BITU (branch), Razumovsky Moscow State University of Technology and Management (Moscow, Russian Federation). E-mail: may22.03@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5154-8031

**Ponomarev Evgeny E.** – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Food Technology and Industrial Engineering, Razumovsky Moscow State University of Technology and Management (Moscow, Russian Federation). E-mail: eponomarev@mfmgtu.ru; ORCID: 0000-0002-2931-7074

**Valiullina Zulfiya A.** – Assistant Professor, Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ufa, Russian Federation). E-mail: suleimanova@mail.ru; ORCID: 0009-0006-9107-0435

**Samorodov Aleksandr V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Criminalistics, Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia (Ufa, Russian Federation). E-mail: AVSamorodov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-499X

*Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.*

*The authors declare no conflicts of interests.*

*Статья поступила в редакцию 23.01.2025; принята к публикации 29.09.2025*

*The article was submitted 23.01.2025; accepted for publication 29.09.2025*