

Научная статья

УДК 547-386

doi: 10.17223/24135542/38/8

Четвертичные аммониевые гидразоны на основе 1-(пиридин-3-илметил)индолин-2,3-диона: синтез, особенности реакционной способности, антиагрегационная и антикоагуляционная активность

Андрей Владимирович Богданов¹, Алевтина Яковлевна Мельникова²,
Елена Валентиновна Кузнецова³, Ксения Александровна Салимова⁴,
Анастасия Александровна Иванова⁵,
Александр Владимирович Самородов⁶

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук РАН, Казань, Россия

^{2,3} Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского, Москва, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁵ Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

⁶ Уфимский юридический институт МВД России, Уфа, Россия

¹ abogdanov@inbox.ru

² may22.03@yandex.ru

³ eponomarev@mfnngutu.ru

⁴ nazmievaksenia@gmail.com

⁵ pufik8925@gmail.com

⁶ AVSamorodov@gmail.com

Аннотация. Легкость модификации платформы ацилгидразонов позволяет получать материалы с высокой стабильностью в нейтральных и щелочных условиях, что делает их перспективными кандидатами в поиске эффективных агентов широкого спектра физиологического действия. Ацилгидразоны, по данным современных источников, обладают окислительно-восстановительными, противотуберкулезными, антимикробными, противовирусными и другими свойствами. Алкилированием изатина 2-хлор-5-(хлорметил)пиридином с высокими выходами получен ряд новых 1-(пиридин-3-илметил)индолин-2,3-дионов. Реакцией конденсации с четвертичными аммониевыми гидразидами на основе триметил- и (диэтил)метиламинов, протекающей в условиях кипячения в этаноле в течение 90 мин, получены соответствующие водорастворимые изатин-3-ацилгидразоны (галогениды 2-(2-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-N,N,N-триалкил-2-оксоэтил-1-аммония), содержащие при эндоциклическом атоме азота оксиндола пиридиновый заместитель. Строение всех новых производных изатина было однозначно доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР ¹H и ¹³C, состав – масс-спектрометрией ESI и MALDI и элементным анализом. По результатам исследования влияния на систему гемостаза в условиях *in vitro* установлено, что наибольшую антиагрегационную активность проявили производные 5-фторизатина **3a** и аммониевые соли на основе производного

6-бромизатина **5c** и **5d**, снижая максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов в среднем на 17,3, 14,4 и 18,1 ($p < 0,05$) соответственно относительно контроля, что сопоставимо с показателями ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты соединения-лидеры эффективнее удлиняли lag-период в диапазоне значений 4,6–10,3% ($p < 0,05$). Анализ зависимости структуры от активности демонстрирует, что соединения, содержащие в положении 6 атом брома, проявляют более высокую антиагрегационную активность в сравнении с 5-фтор-производными. Полученные экспериментальные данные демонстрируют целесообразность дальнейшей разработки лекарственных средств на основе данного класса производных изатина.

Ключевые слова: изатин, пиридин, соли аммония, гидразоны, антиагрегационная активность, антикоагуляционная активность

Благодарности: Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

Для цитирования: Богданов А.В., Мельникова А.Я., Кузнецова Е.В., Салимова К.А., Иванова А.А., Самородов А.В. Четвертичные аммониевые гидразоны на основе 1-(пиридин-3-илметил)индолин-2,3-диона: синтез, особенности реакционной способности, антиагрегационная и антикоагуляционная активность // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2025. № 38. С. 97–108. doi: 10.17223/24135542/38/8

Original article

doi: 10.17223/24135542/38/8

Quaternary ammonium hydrazones based on 1-(pyridin-3-ylmethyl)indoline-2,3-dione: synthesis, reactivity features, antiaggregation and anticoagulation activity

Andrei V. Bogdanov¹, Alevtina Ya. Melnikova², Elena V. Kuznetsova³, Ksenia A. Salimova⁴, Anastasiya A. Ivanova⁵, Aleksandr V. Samorodov⁶

¹ *A.E. Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center, Kazan, Russian Federation*

^{2,3} *Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management, Moscow, Russian Federation*

⁴ *Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation*

⁵ *Kazan National Research Technological University, Kazan, Russian Federation*

⁶ *Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia (Ufa, Russian Federation)*

¹ *abogdanov@inbox.ru*

² *may22.03@yandex.ru*

³ *eponomarev@mfmgtutu.ru*

⁴ *nazmievaksenia@gmail.com*

⁵ *pufik8925@gmail.com*

⁶ *AVSamorodov@gmail.com*

Abstract. The ease of modification of the acylhydrazone platform allows obtaining materials with high stability under neutral and alkaline conditions, which makes them promising candidates in the search for effective agents with a wide range of sequential action. According to modern sources, acylhydrazones have oxidation-reduction, anti-tuberculosis, antimicrobial, antiviral and other effects. Alkylation of isatin with

2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine with irreversible yields yielded a number of new 1-(pyridin-3-yl)methylindolin-2,3-diones. The condensation reaction with quaternary ammonium hydrazides based on trimethyl- and (diethyl)methylamines, occurring under conditions of boiling in ethanol for 90 minutes, yielded water-soluble isatin-3-acylhydrazones (halides) 2-(2-(1-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)-N,N,N-trialkyl-2-oxoethyl-1-ammonium) containing a pyridine substituent at the endocyclic nitrogen atom of the oxindole. The structure of all new isatin derivatives was unambiguously proven by IR and ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, the composition – by ESI and MALDI mass spectrometry and elemental analysis. According to the results of general systemic studies of the hemostasis system in vitro, it was established that the greatest antiaggregatory activity is produced by 5-fluoroisatin derivatives 3a and ammonium salts based on the 6-bromoisatin derivative 5c and 5d, reducing the level of platelet aggregation by an average of 17.3%, 14.4% and 18.1% (p<0.05) relative to the control, which occurs with the indices of acetylsalicylic acid. It should be noted that, unlike acetylsalicylic acid, the leading compounds extended the lag period in sequential measurement by 4.6%-10.3% (p<0.05). Depending on the structure of activity, compounds containing bromine atoms in position 6 exhibit higher antiaggregatory activity in the direction with 5-fluoro derivatives. The obtained experimental data demonstrate the superiority of further development of drugs based on this class of isatin derivatives.

Keywords: isatin, pyridine, ammonium salts, hydrazones, antiaggregation activity, anticoagulant activity

Acknowledgments: The authors thank the Collective Spectroanalytical Center for the Study of the Structure, Composition and Properties of Substances and Materials of the Federal Research Center of the Kazan Scientific Center of the RAS for technical support of the research.

For citation: Bogdanov, A.V., Melnikova, A.Ya., Kuznetsova, E.V., Salimova, K.A., Ivanova, A.A., Samorodov, A.V. Quaternary ammonium hydrazones based on 1-(pyridin-3-ylmethyl)indoline-2,3-dione: synthesis, reactivity features, antiaggregation and anticoagulation activity. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Khimiya – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2025, 38, 97–108. doi: 10.17223/24135542/38/8

Введение

Среди множества описанных к настоящему времени производных изатина [1–4] особое место занимает класс его гетероциклических производных.



Рис. 1. Представители биологически активных гетероциклических производных изатина

Эти соединения, содержащие фрагменты, например, кумарина, хинолина, изохинолина, индола, тифена, проявляют антимикробную, противораковую, антитуберкулезную и другие виды биологической активности (рис. 1) [5–9]. При этом наибольший интерес исследователей в области медицинской химии привлекают триазольные производные изатина [10–12].

Материалы и методы

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборах Bruker Avance-400, Bruker Avance-600 в CDCl_3 . Масс-спектры ESI и MALDI регистрировали на масс-спектрометрах AmazonX и UltraFlex III TOF/TOF соответственно. 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» [13]. Эксперименты проводились в условиях *in vitro* с использованием крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет (всего 32 донора). 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 [14] 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) [15]. 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-бензиллизатина (3a, b). 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-((6-Хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фториндолин-2,3-дион (3a). Красно-коричневый порошок, выход 73%, т. пл. 150–152°C. Найдено, %: С, 57,70; Н, 2,67; Cl, 12,08; N, 9,59. $C_{14}H_8ClFN_2O_2$. Вычислено, %: С, 57,85; Н, 2,77; Cl, 12,20; N, 9,64. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 2 925 (C–H), 2 854 (C–H), 1 741 (C=O), 1 623 (C=C), 1 484 (C–H), 1 339 (C–N), 1 269 (C–N). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц): 8,42 уш. с (1H, ArH), 7,74–7,70 м (1H, ArH), 7,28–7,24 м (3H, ArH), 6,92–6,90 м (1H, ArH), 4,90 с (2H, CH₂). Масс-спектр ESI: 291 [M + H]⁺.

1-((6-Хлорпиридин-3-ил)метил)-6-броминдолин-2,3-дион (3b). Оранжевый порошок, выход 85%, т. пл. 206–207°C. Найдено, %: С, 47,70; Н, 2,11; Br, 22,62; Cl, 10,00; N, 7,87. $C_{14}H_8BrClN_2O_2$. Вычислено, %: С, 47,83; Н, 2,29; Br, 22,73; Cl, 10,08; N, 7,97. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 2 923 (C–H), 2 853 (C–H), 1 735 (C=O), 1 602 (C=C), 1 432 (C–H), 1 366 (C–N), 1 258 (C–N). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц): 8,48 д (1H, $^4J_{HH}$ 2,3 Гц), 7,81 д. д (1H, $^3J_{HH}$ 8,3 Гц, $^4J_{HH}$ 2,5 Гц), 7,42 д (1H, $^3J_{HH}$ 7,9 Гц), 7,32 д (1H, $^3J_{HH}$ 8,3 Гц), 7,28 д (1H, $^4J_{HH}$ 1,0 Гц), 7,24 д. д (1H, $^3J_{HH}$ 7,9 Гц, $^4J_{HH}$ 1,5 Гц), 4,93 с (2H, CH₂). Масс-спектр ESI: 350 [M + H]⁺.

Общая методика синтеза аммониевых солей (5a–d). К раствору производного изатина **3a, b** (1 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола добавляли одной порцией соответствующий гидразид **4** (1 ммоль) и 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя в течение 1,5 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

Хлорид 2-(2-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-N,N,N-триметил-2-оксоэтил-1-аммония (5a). Желтый порошок, выход 83%, т. пл. 222°C (разл.). Найдено, %: С, 51,70; Н, 4,40; Cl, 15,92; N, 15,79. C₁₉H₂₀Cl₂FN₅O₂. Вычислено, %: С, 51,83; Н, 4,58; Cl, 16,10; N, 15,91. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3 277 (N–H), 2 945 (C–H), 1 721 (C=O), 1 684 (C=O), 1 609 (C=C), 1 330 (C–N), 1 270 (C–N), 1 234 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 12,53 уш. с (1H, NH), 8,50 д (1H, ⁴J_{HH} 1,7 Гц, ArH), 7,86 д. д (1H, ³J_{HH} 8,3 Гц, ⁴J_{HH} 2,2 Гц, ArH), 7,58–7,54 м (1H, ArH), 7,51 д (1H, ³J_{HH} 8,3 Гц, ArH), 7,31 д. д (1H, ³J_{HH} 8,8 Гц, ³J_{FH} 9,2 Гц, ⁴J_{HH} 2,5 Гц, ArH), 7,86 д. д (1H, ³J_{HH} 8,7 Гц, ⁴J_{FH} 3,0 Гц, ArH), 5,05 с (2H, NCH₂), 4,97 уш. с (2H, C(O)CH₂), 3,33 с (9H, N⁺CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 166,2, 160,6, 158,8 (¹J_{FC} 239,9 Гц), 149,6, 149,2 (CH), 139,1 (³J_{FC} 6,1 Гц, CH), 130,8, 124,3 (CH), 120,4, 118,3 (²J_{FC} 25,7 Гц, CH), 113,8, 111,7 (³J_{FC} 5,2 Гц, CH), 108,4 (²J_{FC} 26,2 Гц, CH), 61,8 (CH₂), 53,6 (CH₃), 40,3 (CH₂). Масс-спектр MALDI: 405 [M + H – Cl]⁺.

Хлорид 2-(2-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-N,N-диэтил-N-триметил-2-оксоэтил-1-аммония (5b). Желтый порошок, выход 79%, т. пл. 218–220°C. Найдено, %: С, 49,03; Н, 4,59; Cl, 6,80; N, 13,57. C₂₁H₂₄BrClFN₅O₂. Вычислено, %: С, 49,19; Н, 4,72; Cl, 6,91; N, 13,66. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3 477 (N–H), 3 018 (N–H), 2 977 (C–H), 1 717 (C=O), 1 687 (C=O), 1 612 (C=C), 1 329 (C–N), 1 281 (C–N), 1 262 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 12,55 уш. с (1H, NH), 8,51 д (1H, ⁴J_{HH} 2,2 Гц, ArH), 7,86 д. д (1H, ³J_{HH} 8,3 Гц, ⁴J_{HH} 2,5 Гц, ArH), 7,68–7,66 м (1H, ArH), 7,51 д (1H, ³J_{HH} 8,2 Гц, ArH), 7,31 д. д (1H, ³J_{HH} 8,9 Гц, ³J_{FH} 9,3 Гц, ⁴J_{HH} 2,7 Гц, ArH), 7,21 д. д (1H, ³J_{HH} 8,7 Гц, ⁴J_{FH} 2,0 Гц, ArH), 5,05 с (2H, NCH₂), 4,86 уш. с (2H, C(O)CH₂), 3,68–3,61 м (4H, N⁺CH₂), 3,23 с (3H, N⁺CH₃), 1,31 т (6H, ³J_{HH} 7,2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 166,2, 160,5, 158,8 (¹J_{FC} 239,5 Гц), 149,6, 149,2 (CH), 139,1, 139,05 (³J_{FC} 9,2 Гц, CH), 134,7, 130,8, 124,3 (CH), 120,5, 118,3 (²J_{FC} 24,5 Гц, CH), 111,7 (³J_{FC} 8,3 Гц, CH), 108,6 (²J_{FC} 24,8 Гц, CH), 57,6 (CH₂), 56,1 (CH₃), 48,5 (CH₃), 40,3 (CH₂), 7,8 (CH₃). Масс-спектр ESI: 432 [M + H – Br]⁺.

Хлорид 2-(2-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-бром-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-N,N,N-триметил-2-оксоэтил-1-аммония (5c). Желтый порошок, выход 93%, т. пл. 249°C (разл.). Найдено, %: С, 45,39; Н, 3,89; Cl, 14,01; N, 13,88. C₁₉H₂₀BrCl₂N₅O₂. Вычислено, %: С, 45,53; Н, 4,02; Cl, 14,15; N, 13,97. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3 209 (N–H), 3 001 (C–H), 1 728 (C=O), 1 694 (C=O), 1 610 (C=C), 1 325 (C–N), 1 268 (C–N), 1 233 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 8,35 уш. с (1H, ArH), 7,76 д. д (1H, ³J_{HH} 8,3 Гц, ⁴J_{HH} 2,5 Гц, ArH), 7,58 д (1H, ³J_{HH} 8,0 Гц, ArH), 7,45 д (1H, ³J_{HH} 8,2 Гц, ArH), 7,32 д. д (1H, ³J_{HH} 7,9 Гц, ³J_{HH} 7,90 Гц, ⁴J_{HH} 1,1 Гц, ArH), 7,25–7,26 м (1H, ArH), 6,85 уш. с (2H, C(O)CH₂), 4,25 с (2H, NCH₂), 3,25 уш. с (9H, N⁺CH₃). Спектр ЯМР ¹³C не регистрировали ввиду плохой растворимости. Масс-спектр MALDI: 466 [M + H – Cl]⁺.

Хлорид 2-(2-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-6-бром-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-N,N-диэтил-N-триметил-2-оксоэтил-1-аммония (5d).

Желтый порошок, выход 90%, т. пл. 237°C (разл.). Найдено, %: С, 43,81; Н, 4,09; Cl, 6,01; N, 12,17. $C_{21}H_{24}Br_2ClN_5O_2$. Вычислено, %: С, 43,96; Н, 4,22; Cl, 6,18; N, 12,21. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3 436 (N–H), 3 203 (N–H), 3 010 (C–H), 1 715 (C=O), 1 694 (C=O), 1 610 (C=C), 1 321 (C–N), 1 262 (C–N), 1 157 (C=N). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц): 12,52 уш. с (1H, NH), 8,50 д (1H, $^4J_{NH}$ 1,4 Гц, ArH), 7,86 д. д (1H, $^3J_{NH}$ 8,3 Гц, $^4J_{NH}$ 1,7 Гц, ArH), 7,65–7,60 м (1H, ArH), 7,56–7,54 м (1H, ArH), 7,52 д (1H, $^3J_{NH}$ 8,3 Гц, ArH), 7,40 д (1H, $^3J_{NH}$ 7,8 Гц, ArH), 5,05 с (2H, NCH $_2$), 4,83 уш. с (2H, C(O)CH $_2$), 3,63–3,61 м (4H, N $^+$ CH $_2$), 3,20 с (3H, N $^+$ CH $_3$), 1,29 т (6H, $^3J_{NH}$ 7.2 Гц, CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C не регистрировали ввиду плохой растворимости. Масс-спектр ESI: 494 [M + H – Br] $^+$.

Обсуждение результатов

В данной работе реакцией алкилирования натриевой соли 5-фтор- и 6-бромизатинов **2a, b** были получены новые производных изатина, содержащие фрагмент пиридина в положении 1 гетероцикла (рис. 2).

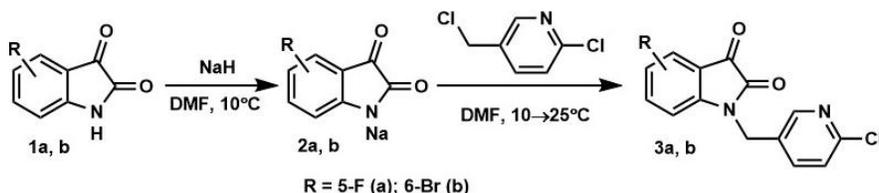


Рис. 2. Схема синтеза 1-(пиридин-3-илметил)изатинов **3a, b**

Строение новых производных изатина **3a, b** было однозначно доказано комплексом физико-химических методов анализа. Так, в ИК-спектрах данных соединений отсутствуют полосы поглощения в области 3 100–3 400 cm^{-1} , характерные для валентных колебаний связей N–H, что доказывает факт введения заместителя к атому азота изатинов **1a, b**.

Разрабатывая подходы к получению водорастворимых форм производных изатина, обладающих антимикробной активностью [16–18], нами были впервые получены ацилгидразоны **5a–d**, содержащие триметил- или (диэтил)метиламмониевый центр (рис. 3).

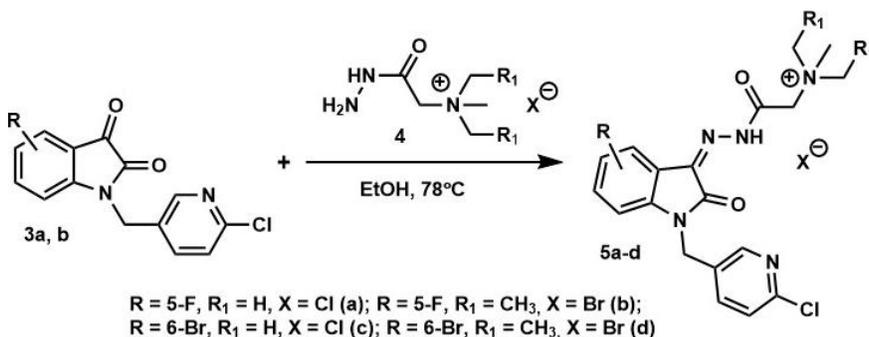


Рис. 3. Схема синтеза ацилгидразонов **5a–d**

Факт протекания реакции конденсации однозначно доказан спектральными методами анализа. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **5c** присутствует три типа сигналов протонов. В области сильных и средних полей резонируют метильные и метиленовые протоны гидразонного фрагмента и протоны группы CH_2 при эндоциклическом атоме азота. В области 7,25–8,35 м.д. проявляются ароматические протоны оксиндольного и пиридинового циклов, при этом сигнал NH -протона не проявляется вследствие дейтерообмена с растворителем. Кроме того, масс-спектры солей **5a–d**, зарегистрированные в положительной моде, содержат пики, соответствующие массам их катионной части. Первоначальное исследование антимикробной активности против некоторых штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий показало, к сожалению, практически полное отсутствие таковой.

С целью увеличения растворимости в воде производных изатина нами были проведены реакции алкилирования по пиридиновому атому азота. Однако на примере взаимодействия соединения **3a** с иодметаном и бензилхлоридом было показано отсутствие протекания желаемой реакции даже при длительном кипячении реагентов. В обоих случаях был выделен исходный изатин **3a**. По всей вероятности, данная реакция не протекает ввиду наличия электроноакцепторного атома хлора, что сказывается на значительном снижении нуклеофильности пиридинового атома азота (рис. 4).

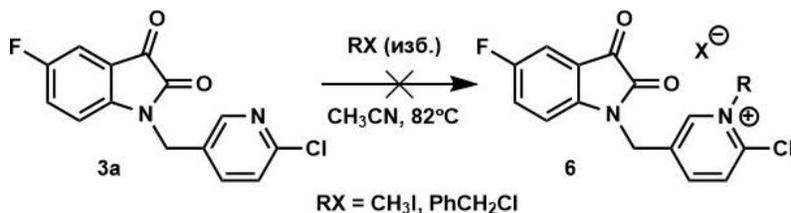


Рис. 4. Схема алкилирования производного изатина **3a**

По результатам исследования влияния на систему гемостаза (таблица) в условиях *in vitro* установлено, что наибольшую антиагрегационную активность проявили соединения **3a**, **5c** и **5d**, снижая максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов в среднем на 17,3, 14,4 и 18,1 ($p < 0,05$) соответственно относительно контроля, что сопоставимо с показателями ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты данные соединения эффективнее удлиняли lag-период в диапазоне значений 4,6–10,3% ($p < 0,05$). При оценке 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 влияние на показатели протромбинового времени и концентрации фибриногена не регистрировалось. Анализ зависимости структуры от активности демонстрирует, что соединения, содержащие в положении 6 атом брома, проявляют более высокую антиагрегационную активность в сравнении 5-фтор производными.

Влияние производных изатина 3a, b и 5a–d на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляционное звено гемостаза, Me (0,25–0,75).

Соединения	Изменение lag-периода, с	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	Изменение АПТВ, % к контролю
3a	+10,3 (7,1–12,6)*#	-17,3 (17,1–20,3)*	+15,3 (10,1–19,4)*	-15,4 (10,7–16,2)*#	+3,7 (2,1–5,4)
3b	-10,3 (8,9–11,5)*#	-4,7 (3,2–6,4)*#	+2,7 (2,1–3,7)#	-9,2 (8,7–12,4)*, #	+4,8 (3,6–5,9)*
5a	+3,7 (3,1–4,5)	-4,3 (3,2–5,7)*#	+4,2 (3,1–5,8)#	+14,6 (13,2–17,5)*	+7,4 (6,2–8,7)*
5b	+4,3 (2,3–5,5)	-3,8 (2,3–6,1)*#	-1,2 (0,4–2,7)#	+7,1 (6,1–10,3)*#	+5,2 (4,6–8,1)*
5c	+4,6 (3,1–6,2)	-14,4 (11,3–16,7)*	-10,4 (8,3–12,1)*	+18,6 (14,9–21,3)*#	+3,8 (3,2–5,6)
5d	+7,4 (5,3–8,2)*#	-18,1 (15,3–19,7)*	-8,9 (6,1–11,7)*	+15,9 (12,4–17,5)*	+6,3 (5,8–9,3)*
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; # $p < 0,05$ в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; $p < 0,05$ в сравнении с гепарином натрия для всех соединений; $n = 6$.

Выводы

Получен ряд новых производных изатина, содержащих пиридин-3-илметильный заместитель в положении 1 гетероцикла. На их основе синтезированы триалкиламмониевые гидразоны. Показано, что полученные изатины не подвергаются алкилированию по пиридиновому атому азота. Результаты оценки влияния на систему гемостаза в условиях *in vitro* свидетельствуют о возможном потенциале данных соединений в качестве основы для разработки эффективных средств профилактики и лечения тромбоза.

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. Jagtap D., Dhakane V., Gavande G., Mali A., Varpe B., Pise M., Jadhav Sh., Kulkarni A. Quinoline containing isatin and their biological activities // Curr. Trends Pharmacy Pharm. Chem. 2020. Vol. 2. P. 33–40. URL: <http://e-currentscience.com/journal/e/CTPPC>

6. Hassan F., Azad I., Asif M., Shukla D., Husain A., Khan A.R., Saquib M., Nasibullah M. Isatin conjugates as antibacterial agents: a brief review // *Med. Chem.* 2023. Vol. 19. P. 413–430. doi: 10.2174/1573406418666220930145336
7. Xu Zh., Zhang Sh., Gao Ch., Fan J., Zhao F., Lv Z.-Sh., Feng L.-Sh. Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity // *Chinese Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. P. 159–167. doi: 10.1016/j.ccllet.2016.07.032
8. Ding Zh., Zhou M., Zeng Ch. Recent advances in isatin hybrids as potential anticancer agents // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2020. Vol. 353. e1900367. doi: 10.1002/ardp.201900367
9. Kumar R., Takkar P. Repositioning of Isatin hybrids as novel anti-tubercular agents overcoming pre-existing antibiotics resistance // *Med. Chem. Res.* 2021. Vol. 30. P. 847–876. doi: 10.1007/s00044-021-02699-5
10. Kumar A., Rohila Y., Kumar V., Lal K. A Mini review on pharmacological significance of isatin-1,2,3-triazole hybrids // *Curr. Top. Med. Chem.* 2023. Vol. 23. P. 833–847. doi: 10.2174/1568026623666230202160925
11. Rohila Y., Sebastian Sh., Ansari A., Kumar D., Mishra D.K., Gupta M.K. A comprehensive review of the diverse spectrum activity of 1,2,3-triazole-linked isatin hybrids // *Chem. Biodiversity.* 2024. Vol. 21. e202301612. doi: 10.1002/cbdv.202301612
12. Arafa F.M., Hezema N.N., Aljuhani A., Aouad M.R., Hagar M., Zakaria A., Rezki N., Shaaban M.M., Abdel Salam S.A. Isatin-1,2,3-triazole derivatives: Synthesis, molecular docking and evaluation against acute experimental toxoplasmosis // *Acta Tropica.* 2024. Vol. 260. Art. 107471. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107471
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Bogdanov A.V., Samorodov A.V., Valiullina Z.A., Akyzbekov N.I., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Saitova A.M., Pashirova T.N., Tsivileva O.M., Mironov V.F. Biologically active ammonium isatin-3-acylhydrazones bearing long-chain alkyl substituent of various structures // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. Vol. 94. P. 539–552. doi: 10.3390/ijms252011130
17. 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. Vol. 227. Art. 109345. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
18. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobrykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some novel water-soluble isatin-3-acylhydrazones // *Monatsh. Chem.* 2018. Vol. 49. P. 111–117. doi: 10.1007/s00706-017-2049-y

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. Jagtap D., Dhakane V., Gavande G., Mali A., Varpe B., Pise M., Jadhav Sh., Kulkarni A. Quinoline containing isatin and their biological activities. *Curr. Trends Pharmacy Pharm. Chem.* 2020, 2, 33-40. <http://e-currentscience.com/journal/e/CTPPC>.
6. Hassan F., Azad I., Asif M., Shukla D., Husain A., Khan A.R., Saquib M., Nasibullah M. Isatin conjugates as antibacterial agents: a brief review. *Med. Chem.* 2023, 19, 413-430. DOI: 10.2174/1573406418666220930145336.
7. Xu Zh., Zhang Sh., Gao Ch., Fan J., Zhao F., Lv Z.-Sh., Feng L.-Sh. Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity. *Chinese Chem. Lett.* 2017, 28, 159–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.07.032>.
8. Ding Zh., Zhou M., Zeng Ch. Recent advances in isatin hybrids as potential anticancer agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2020, 353, e1900367. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900367>.
9. Kumar R., Takkar P. Repositioning of Isatin hybrids as novel anti-tubercular agents overcoming pre-existing antibiotics resistance. *Med. Chem. Res.* 2021, 30, 847–876. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02699-5>.
10. Kumar A., Rohila Y., Kumar V., Lal K. A Mini review on pharmacological significance of isatin-1,2,3-triazole hybrids. *Curr. Top. Med. Chem.* 2023, 23, 833-847. DOI: 10.2174/1568026623666230202160925.
11. Rohila Y., Sebastian Sh., Ansari A., Kumar D., Mishra D.K., Gupta M.K. A comprehensive review of the diverse spectrum activity of 1,2,3-triazole-linked isatin hybrids. *Chem. Biodiversity.* 2024, 21, e202301612. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301612>.
12. Arafa F.M., Hezema N.N., Aljuhani A., Aouad M.R., Hagar M., Zakaria A., Rezki N., Shaaban M.M., Abdel Salam S.A. Isatin-1,2,3-triazole derivatives: Synthesis, molecular docking and evaluation against experimental toxoplasmosis. *Acta Tropica.* 2024, 260, 107471. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107471>.
13. *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. M.: Grif i K, 2012. 944 p. EDN SDEWMP.
14. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962, 194, 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
15. 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.
16. Bogdanov A.V., Samorodov A.V., Valiullina Z.A., Akylbekov N.I., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Saitova A.M., Pashirova T.N., Tsvileva O.M., Mironov V.F. Biologically active ammonium isatin-3-acylhydrazones bearing long-chain alkyl substituent of various structures. *Russ. J. Gen. Chem.* 2024, 94, 539–552. <https://doi.org/10.3390/ijms252011130>.
17. 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, 227, Art. № 109345. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.109345>.
18. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Stroblykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some novel water-soluble isatin-3-acylhydrazones. *Monatsh. Chem.* 2018, 49, 111-117. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-2049-y>.

Сведения об авторах:

Богданов Андрей Владимирович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, лаборатория фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук (Казань, Россия). E-mail: abogdanov@inbox.ru

Мельникова Алевтина Яковлевна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры социально-экономические 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

Кузнецова Елена Валентиновна – кандидат биологических наук, доцент кафедры пищевых технологий и промышленной инженерии Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского (Москва, Россия). E-mail: eponomarev@mfmngutu.ru; ORCID: 0000-0002-2352-7521

Салимова Ксения Александровна – научный сотрудник лаборатории малых целевых молекул Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России (Уфа, Россия). E-mail: nazmievaksenia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6745-219X

Иванова Анастасия Александровна – студент Казанского национального исследовательского технологического университета (Казань, Россия). E-mail: pufik8925@gmail.com

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, Laboratory of Phosphorus-Containing Analogues of Natural Compounds, A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (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

Kuznetsova Elena V. – PhD in Biology, Associate Professor, Department of Food Technology and Industrial Engineering, Razumovsky Moscow State University of Technology and Management (Moscow, Russian Federation). E-mail: eponomarev@mfmngutu.ru; ORCID: 0000-0002-2352-7521

Salimova Ksenia A. – Researcher, Laboratory of Small Targeted Molecules, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Ufa, Russian Federation). E-mail: nazmievaksenia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6745-219X

Ivanova Anastasiya A. – Student, Kazan National Research Technological University (Kazan, Russian Federation). E-mail: pufik8925@gmail.com

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 24.01.2025; принята к публикации 29.09.2025
The article was submitted 24.01.2025; accepted for publication 29.09.2025