

ПИСЬМА
В РЕДАКЦИЮ

К 80-летию со дня рождения М.А. Пудовика

УДК 547.26'118

СИНТЕЗ ПЕРВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ
1,2,3-ТИАДИАЗОЛИЛКАРБОНИЛГИДРАЗОНОВ
ИЗАТИНА

© 2020 г. А. В. Богданов^{a,*}, А. Р. Гильфанова^a, А. Д. Волошина^a, Ю. С. Шахмина^b,
Т. А. Калинина^b, Т. В. Глухарева^{b,c}, В. Ф. Миронов^a

^a Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^b Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Екатеринбург, 620002 Россия

^c Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
Екатеринбург, 620990 Россия
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило в Редакцию 21 ноября 2019 г.

После доработки 13 декабря 2019 г.

Принято к печати 16 декабря 2019 г.

Осуществлен синтез новых производных изатина, содержащих 1,2,3-тиадиазольный цикл в гидразонном фрагменте. Показано, что полученные соединения не обладают гемолитическим действием и не проявляют цитотоксичности по отношению к нормальным клеточным линиям человека *Chang liver*.

Ключевые слова: изатин, 1,2,3-тиадиазолы, гидразоны, антимикробная активность, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0044460X20050224

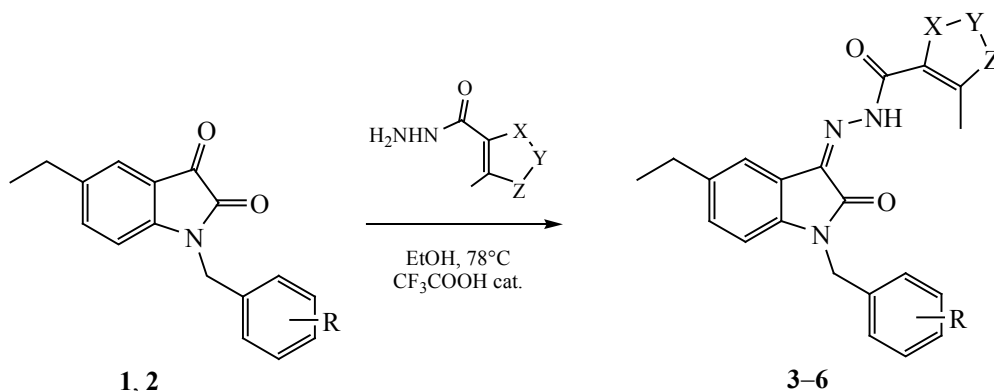
Концепция молекулярной гибридизации является одним из современных широко используемых подходов в поиске новых и усовершенствовании известных лекарственных препаратов, обладающих высоким уровнем селективности действия и низкой токсичностью [1–4]. Одним из перспективных направлений данной стратегии может являться, на наш взгляд, объединение в одной структуре гетероциклических систем изатина и 1,2,3-тиадиазола. Хорошими предпосылками для этого служат многочисленные сведения о проявлении данными соединениями широкого спектра биоактивности [5–8].

В продолжение работ по поиску биологически активных ацилгидразонов изатина [9–13], в данном сообщении описывается синтез первых

представителей производных 2-оксоиндолин-3-илиден-1,2,3-тиадиазол-4-карбогидразида. Для синтеза целевых ацилгидразонов были выбраны производные 5-этилизатина **1**, **2**, поскольку показано, что аммониевые гидразоны на их основе проявляют выраженные антимикробные свойства [12, 13]. Реакцию изатинов **1**, **2** с изомерными 1,2,3-тиадиазолилкарбогидрами проводили в кипящем этаноле в условиях кислотного катализа, в результате чего с выходами 72–98% были получены целевые ацилгидразоны **3–6** (схема 1). Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C свидетельствуют о существовании соединений **3–6** в растворе в виде одного изомера относительно экзоциклической связи C=N.

Для оценки взаимосвязи строения заместителей как в ароматическом фрагменте, так и в по-

Схема 1.



R = 3,4-Cl (**3**, **4**), 3,5-*t*-Bu-4-OH (**5**, **6**); -X-Y-Z- = -N=N-S- (**3**, **5**), -S-N=N- (**2**, **6**).

ложении 1 гетероцикла с биологической активностью, в описанных выше условиях на основе 5-этил- и 5-фторизатинов **7**, **8** нами был получен ряд ацилгидразонов **9–12** (схема 2).

В отличие от соединений **3–6**, анализ спектров ЯМР ^1H гидразонов **9–12** показал, что аналоги **10** и **12** в растворе CDCl_3 - $\text{DMCO}-d_6$ находятся в виде смеси *транс*-Z- и *цис*-Z-изомеров относительно связи C=N в соотношении 5:1.

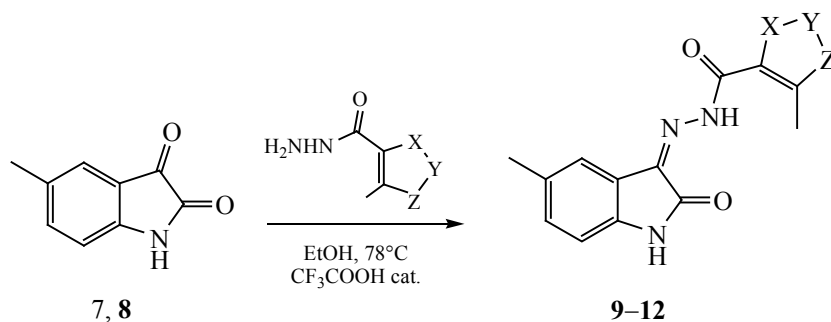
Исследование гемолитической активности ацилгидразонов **3–6**, **9–12** показало, что весь ряд новых соединений не проявляет таковых свойств. Максимальная степень гемолиза (11%) была определена для соединения **3** при концентрации 500 мк/мл. Было также показано, что гидразоны **3–6** не проявляют цитотоксичности по отношению к нормальным клеточным линиям человека *Chang liver*. Минимальные значения жизнеспособности (64, 53%) были определены для соединения **3** в

высоких значениях концентраций 62.5 и 125 мк/мл соответственно.

Таким образом, отсутствие цитотоксичности новых изомерных 2-оксоиндолин-3-илиден-1,2,3(1,2,3)-тиадиазол-4(5)-карбогидразидов и имеющиеся литературные данные об антимикробных свойствах и применении 2-оксоиндолинов и 1,2,3-тиадиазолов указывают на необходимость дальнейшего дизайна целевых структур и хорошие перспективы данных молекулярных гибридов в качестве средств защиты растений.

Общая методика синтеза ацилгидразонов 3–6, 9–12. К смеси эквимольных (5 ммоль) количеств производного изатина и 1,2,3-тиадиазолилкарбогидразида в 5 мл свежеперегнанного над ВаО этанола добавляли 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя в течение 3 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной

Схема 2.



R = Et (**7**, **9**, **10**), F (**8**, **11**, **12**); -X-Y-Z- = -N=N-S- (**7**, **9**, **8**, **11**), -S-N=N- (**7**, **10**, **8**, **12**).

температуры осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме 12 мм рт. ст.

N'-[1-(3,4-Дихлорбензил)-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден]-5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбогидразид (3). Выход 82%, т. пл. 213°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3216 (N–H), 2955 (C–H), 1708 (C=O), 1690 (C=O), 1622 (N=N), 1590 (C=C), 1521, 1481, 1352, 1271, 1240, 1161, 1128, 1022. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 2.65 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 3.06 с (3H, CH_3), 4.91 с (2H, NCH_2), 6.87 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.15–7.19 м (2H), 7.41 д (1H, H^{11} , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.43 д (1H, H^{14} , $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц), 7.77 уш. с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 10.9 (CH_3), 15.6 (CH_3), 28.5 (CH_2), 42.6 (CH_2), 109.4 (CH), 119.9, 121.8 (CH), 126.8 (CH), 129.4 (CH), 131.0 (CH), 131.3 (CH), 132.3, 133.2, 135.3, 137.9, 140.3, 140.5, 150.3, 157.9, 160.3, 161.4. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 474 $[M]^+$. Найдено, %: C 53.02; H 3.48; Cl 14.75; N 14.60; S 6.54. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.17; H 3.61; Cl 14.95; N 14.76; S 6.76.

N'-[1-(3,4-Дихлорбензил)-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбогидразид (4). Выход 98%, т. пл. 131°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3204 (N–H), 2961 (C–H), 1708 (C=O), 1673 (C=O), 1620 (N=N), 1609 (C=C), 1486, 1471, 1358, 1327, 1281, 1209, 1172, 1162, 1131, 1033. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 1.40 с (18H, 6CH_3), 2.64 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 3.05 с (3H, CH_3), 4.85 с (2H, NCH_2), 5.18 с (1H, OH), 6.81 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.15 с (2H, H^9), 7.17 д. д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 7.73 уш. с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 10.9 (CH_3), 15.7 (CH_3), 28.5 (CH_2), 30.2 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 34.3 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 43.9 (CH_2), 109.8 (CH), 119.8, 121.5 (CH), 124.6 (CH), 125.8, 131.2 (CH), 136.4, 138.7, 139.6, 140.6, 150.4, 153.5, 158.1, 160.2, 161.4. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 496 $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 52.98; H 3.50; Cl 14.79; N 14.61; S 6.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.17; H 3.61; Cl 14.95; N 14.76; S 6.76.

N'-[1-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден]-5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбогидразид (5). Выход 86%, т. пл. 219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3642 (O–H),

3198 (N–H), 2961 (C–H), 1706 (C=O), 1688 (C=O), 1624 (N=N), 1592 (C=C), 1519, 1483, 1434, 1357, 1271, 1236, 1204, 1159, 1126, 1024. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 2.72 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 3.12 с (3H, CH_3), 4.89 с (2H, NCH_2), 6.70 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.16 уш. д (1H, H^{10} , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.22 д (1H, H^{11} , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.40 уш. с (1H, H^{14}), 7.42 уш. д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.62 уш. с (1H, H^4), 12.79 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.5 (CH_3), 15.8 (CH_3), 28.5 (CH_2), 42.6 (CH_2), 109.9 (CH), 119.2, 121.7 (CH), 126.7 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (CH), 131.8 (CH), 132.5, 133.3, 133.5, 134.3, 135.0, 140.7, 140.8, 160.9, 161.2, 165.5. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 534 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 65.13; H 6.50; N 13.00; S 5.79. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.27; H 6.61; N 13.12; S 6.01.

N'-[1-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбогидразид (6). Выход 72%, т. пл. 165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3625 (O–H), 3216 (N–H), 2961 (C–H), 1705 (C=O), 1671 (C=O), 1624 (N=N), 1593 (C=C), 1483, 1434, 1345, 1315, 1271, 1214, 1161, 1130, 1036. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 1.41 с (18H, CH_3), 2.71 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 3.13 с (3H, CH_3), 4.82 с (2H, NCH_2), 5.21 с (1H, OH), 6.88 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.16 с (2H, H^9), 7.23 уш. д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.59 уш. с (1H, H^4), 12.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.5 (CH_3), 15.9 (CH_3), 28.5 (CH_2), 30.2 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 34.3 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 44.1 (CH_2), 110.2 (CH), 119.2, 121.4 (CH), 124.8 (CH), 125.6, 131.6 (CH), 133.6, 135.1, 136.5, 140.1, 141.8, 153.7, 160.9, 161.3, 165.4. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 534 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 65.09; H 6.48; N 12.88; S 5.83. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.27; H 6.61; N 13.12; S 6.01.

N'-(5-Этил-2-оксоиндолин-3-илиден)-5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбогидразид (9). Выход 65%, т. пл. 247°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3437 (N–H), 3263 (N–H), 2972 (C–H), 1713 (C=O), 1682 (C=O), 1623 (N=N), 1518 (C=C), 1476, 1307, 1281, 1205, 1155, 1121. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.19 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 2.63 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 2.97 с (3H, CH_3), 6.87 д (1H, H^7 , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 7.25 уш. д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.46 уш. с (1H, H^4), 11.21 с (1H, NH). Масс-спектр (ESI), m/z : 316 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C

53.20; Н 4.02; N 22.11; S 10.03. $C_{14}H_{13}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.16; N 22.21; S 10.17.

N'-(5-Этил-2-оксоиндолин-3-илиден)-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбогидразид (10). Выход 70%, т. пл. 264°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (N–H), 3091 (N–H), 2961 (C–H), 1718 (C=O), 1676 (C=O), 1629 (N=N), 1486 (C=C), 1434, 1332, 1213, 1166. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$ – $DMCO-d_6$, 1:5), δ , м. д.: 1.22 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.3$ Гц), 2.65 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.3$ Гц), 2.99 с (3H, CH_3), 6.83 д (1H, H^7 , $^3J_{HH} = 8.4$ Гц), 7.17–7.19 м (1H, H^6), 7.50–7.52 м (1H, H^4), 11.12 с (1H, NH), 12.92 с (1H, NH). Масс-спектр (ESI), m/z : 316 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 53.15; Н 3.95; N 22.09; S 9.94. $C_{14}H_{13}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.16; N 22.21; S 10.17.

N'-(5-Фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)-5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбогидразид (11). Выход 82%, т. пл. 280°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500 (N–H), 3209 (N–H), 2972 (C–H), 1735 (C=O), 1703 (C=O), 1627 (N=N), 1513 (C=C), 1478, 1294, 1271, 1202, 1157, 1133. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 2.97 с (3H, CH_3), 6.95 д. д (1H, H^7 , $^3J_{HH} = 8.4$, $^4J_{FH} = 4.0$ Гц), 7.24 д. д. д (1H, H^6 , $^3J_{HH} = 8.5$, $^3J_{FH} = 8.5$, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц), 7.42 д. д (1H, H^4 , $^3J_{HH} = 7.6$, $^4J_{HH} = 2.0$ Гц), 11.33 с (1H, NH). Масс-спектр (ESI), m/z : 306 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 47.03; Н 2.49; F 6.02; N 22.70; S 10.34. $C_{12}H_8FN_5O_2S$. Вычислено, %: С 47.21; Н 2.64; F 6.22; N 22.94; S 10.50.

N'-(5-Фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбогидразид (12). Выход 78%, т. пл. 297°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (N–H), 3196 (N–H), 2861 (C–H), 1717 (C=O), 1673 (C=O), 1609 (N=N), 1484 (C=C), 1440, 1330, 1301, 1208, 1170. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$ – $DMCO-d_6$, 1:5), δ , м. д.: 2.99 с (3H, CH_3), 6.90 д. д (1H, H^7 , $^3J_{HH} = 8.6$, $^4J_{FH} = 4.4$ Гц), 7.27 д. д. д (1H, H^6 , $^3J_{HH} = 9.1$, $^3J_{FH} = 8.8$, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц), 8.26–8.28 м (1H, H^4), 10.92 с (1H, NH), 12.30 с (1H, NH). Масс-спектр (ESI), m/z : 306 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 47.10; Н 2.40; F 5.94; N 22.78; S 10.40. $C_{12}H_8FN_5O_2S$. Вычислено, %: С 47.21; Н 2.64; F 6.22; N 22.94; S 10.50.

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vector-22 для суспензий веществ в пластинках KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 и 100.6 МГц соот-

ветственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя. Масс-спектры MALDI зарегистрированы на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF. Масс-спектры ESI сняты на масс-спектрометре Amazon X (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Температуры плавления измерены на приборе SMP10 Stuart. Элементный анализ выполнен с использованием анализатора CHNS-3.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Спектрально-аналитическому центру Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Design of hybrid molecules for drug development / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 352 p.
2. Sunil R.J., Sarbani P., Jayashree A. // Med. Chem. (Los Angeles) 2019. Vol. 9. P. 93.
3. Berube G. // Expert Opin. Drug Disc. 2016. Vol. 11. P. 281. doi 10.1517/17460441.2016.1135125
4. Viegas-Junior C., Danuello A., da Silva Bolzani V., Barreiro E.J., Fraga C.A.M. // Curr. Med. Chem. 2007. Vol. 14. P. 1829. doi 10.2174/092986707781058805
5. Shafran Yu., Glukhareva T., Dehaen W., Bakulev V. // Adv. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 126. P. 109. doi 10.1016/bs.aihch.2017.12.001
6. Xu Zh., Zhao Sh.-J., Lv Z.-Sh., Gao F., Wang Y., Zhang F., Bai L., Deng J.-L. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 162. P. 396. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.032
7. Gupta A.K., Tulsyan S., Bharadwaj M., Mehrotra R. // Top. Curr. Chem. 2019. Vol. 377. P. 15. doi 10.1007/s41061-019-0240-9
8. Dawood K.M., Farghaly Th.A. // Expert Opin. Ther. Pat. 2017. Vol. 27. P. 477. doi 10.1080/13543776.2017.1272575.
9. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Мустафина Л.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Кулик Н.В., Миронов

- В.Ф.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. С. 1004; *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Mustafina L.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1368. doi 10.1134/S107036321907003X
10. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Vandyukov A.E., Mironov V.F.* // Chem. Select. 2019. Vol. 4. P. 6162. doi 10.1002/slct.201901708
11. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F.* // J. Fluor. Chem. 2019. Vol. 227. P. 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
12. *Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Бухаров С.В., Миронов В.Ф.* // ЖОХ 2018. Т. 88. С. 61; *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobyskina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 57. doi 10.1134/S1070363218010097
13. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F.* // Chem. Biodiversity 2018. Vol. 15. P. 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088

Synthesis of First Representatives of Isatin 1,2,3-Thiadiazolylcarbonylhydrazones

**A. V. Bogdanov^{a,*}, A. R. Gil'fanova^a, A. D. Voloshina^a, Yu. S. Shakhmina^b,
T. A. Kalinina^b, T. V. Glukhareva^{b,c}, and V. F. Mironov^a**

^a *A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

^b *Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia*

^c *I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia*

**e-mail: abogdanov@inbox.ru*

Received November 21, 2019; revised December 13, 2019; accepted December 16, 2019

The synthesis of new isatin derivatives containing the 1,2,3-thiadiazole ring in the hydrazone fragment was carried out. It was shown that the obtained compounds do not possess a hemolytic effect and do not exhibit cytotoxicity with respect to normal *Chang liver* human cell lines.

Keywords: isatin, 1,2,3-thiadiazoles, hydrazones, antimicrobial activity, cytotoxicity