УДК 547.26'118

СИНТЕЗ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ, АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ И АНТИКОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИНА, СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЙ ИМИДАЗОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2022 г. А. В. Богданов^{a,b,*}, А. Р. Сиразиева^{a,b,*}, А. Д. Волошина^{a,b,*}, Т. А. Абзалилов^{c,b,*}, А. В. Самородов a,b,* Ф. Миронов a,b,*

^а Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,

Россия, 420088 Казань, ул. акад. Арбузова, 8 ^b ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлёвская, 18

^c ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступила в редакцию 18.10.2021 г. После доработки 10.11.2021 г. Принята к публикации 12.11.2021 г.

Получен ряд производных изатина, содержащих фрагмент аденина или теофиллина. Показано, что триметиламмониевые и пиридиниевые изатин-3-ацилгидразоны не проявляют цито- и гемотоксичности. Лучшую антиагрегационную активность (в 1.5 раза активнее ацетилсалициловой кислоты) проявляют соли на основе адениновых производных 5-метил- и 5-этилизатинов.

Ключевые слова: изатин, ксантины, гидразоны, противомикробная активность, гемотоксичность, антикоагулянты, антиагрегационная активность

DOI: 10.31857/S0514749222030107

ВВЕДЕНИЕ

Производные имидазола проявляют широкий спектр биологической активности (см. рисунок) [1–3]. Наиболее исследованными являются 4-нитроимидазолы 1. В ряду функционально замещенных имидазолов особое место занимают гетероаннелированные по положениям 4,5 производные природного и синтетического происхождения — пурины и ксантины. Так, среди пуриновых производных следует выделить аденин (9*H*-пурин-6-амин), производные которого рассматриваются как потенциальная платформа для создания соединений, обладающих противовирусным [4] и про-

тивомикробным [5, 6] (соединение 2) действием. Другим важным и интересным типом производных имидазола являются ксантины, относящиеся к классу «привилегированных» структур [7, 8]. Исследования метилированных по разным атомам азота ксантинов (теофиллин, кофеин, теобромин) привели к открытию пентоксифиллина (4) — эффективного препарата в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы [9]. На единственном примере было также показано, что наличие кофеина (1,3,7-триметилксантин) в композиции с рядом антибиотиков усиливает их действие в отношении бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* [10].

Биологически активные производные имидазола

Применение платформы изатина для поиска новых антибактериальных и противовирусных (включая SARS CoV-2) лекарственных средств [11–16] и получение гибридных соединений на основе изатина и имидазола остаётся актуальной задачей. При этом следует отметить, что нам пока не удалось найти сообщения как о проявлении имидазолсодержащими изатинами противомикробных свойств, так и об их влиянии на систему гемостаза. Описано лишь противовирусное действие тиосемикарбазона изатина (3), содержащего бензимидазольный фрагмент в положении 1 [17].

Наши исследования аммониевых солей на основе изатина указывают на высокий потенциал

этих соединений в качестве эффективных и нетоксичных противомикробных средств и необходимость более глубокой структурной модификации целевых молекул [18–23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлен синтез нового ряда пуриновых производных изатина, в которых два азотистых гетероцикла связаны этиленовым мостиком. Реакцию алкилирования замещенных в ароматическом кольце изатинов проводили аналогично методике [22] с использованием 9-(2-бромэтил)аденина или 7-(2-хлорэтил)теофиллина (схема 1).

Схема 1

Соединения **1a–c** и **2a**, **b** получены с высокими выходами в чистом виде без дополнительной очистки. Получение теофиллиновых производных **2a**, **b** с более низкими выходами может быть связано с их лучшей растворимостью в смеси ДМФА—вода, из которой выделить дополнительные количества целевых продуктов не удалось.

Строение производных изатина 1a—c и 2a, b было однозначно доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР 1 Н и 13 С.

Далее полученные изатины были вовлечены во взаимодействие с гидразидами, содержащими триметиламмониевый, пиридиниевый или 2,3-диметилпиридиниевый катионный центр (схема 2). Аммониевые соли **3a-d**, **4a**, **b**, представляющие собой твердые порошкообразные вещества желтого цвета, получены с высокими выходами (80-

96%). Строение и состав подтверждёны комплексом физико-химических методов. Так, для всех соединений 3а-d, 4а, b характерно наличие в ИК спектрах уширенных полос поглощения в области $3318-3446 \text{ cm}^{-1}$, соответствующие колебаниям связи N-Н гидразонного фрагмента. Отличительной особенностью ИК спектров теофиллиновых производных 4а, в является наличие дополнительной полосы поглощения средней интенсивности около 3540 см^{-1} , что говорит о существовании данных соединений в виде смеси двух изомеров относительно связи С=N в твердой фазе. При этом в спектрах солей, содержащих адениновый фрагмент, в дальней области ИК ($3137-3205 \text{ см}^{-1}$) также присутствуют узкие полосы поглощения, соответствующие колебаниям связи N-Н аминогруппы. Наличие геометрической изомерии и в растворах для теофиллиновых гидразонов подтверждается

Схема 2

3, NR₃ = NMe₃, R = H, Hlg = Cl (a); NR₃ = NMe₃, R = Me, Hlg = Cl (b); NR₃ = 1-пиридил, R = Et, Hlg = Cl (c); NR₃ = 1-(2,3-диметил) пиридил, R = Me, Hlg = Br (d); 4, NR₃ = NMe₃, R = H, Hlg = Cl (a); NR₃ = NMe₃, R = Me, Hlg = Cl (b).

Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляционного звена гемостаза

Соединение	Латентный период, % к контролю	MA ^a , % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения MA^a , % к контролю	АПТВ ^b , % к контролю
3a	+3.1 (2.4–6.4) ^c	-5.8 (4.7-6.4) ^{d,c}	-11.4 (10.5–16.7) ^d	+14.7 (12.9–15.3) ^{e,c}	+3.7 (2.9–5.4) ^f
3b	+5.6 (4.3–8.5) ^{d,c}	-19.3 (17.4-21.8) ^{d,c}	-28.3 (24.5-30.1) ^{e,g}	+21.3 (15.3–24.7) ^{e,c}	+6.5 (4.9–8.3) ^{d,f}
3c	+9.4 (7.2–12.4) ^{d,c}	-20.2 (18.4-23.5) ^{d,c}	-31.5 (26.9–34.3) ^{e,g}	+1.5 (0.8–3.4) ^{f,g}	+5.3 (4.1–9.6) ^{d,f}
3d	+6.3 (4.5–8.9) ^{d,c}	-4.2 (3.7-5.6) ^c	-3.1 (2.4-4.5) ^g	+2.7 (1.3–4.5) ^c	+2.5 (1.8–4.3) ^f
4a	+3.2 (1.5–5.6) ^c	-6.3 (5.4-7.1) ^{d,c}	-15.4 (11.7-19.4) ^d	+21.6 (17.4–25.3) ^{e,c}	+8.4 (7.3–10.4) ^{d,f}
4b	+1.1 (0.4–2.3) ^{c,h}	+8.3 (7.4–10.5) ^{d,g,h}	+12.7 (10.6–15.3) ^{d,c}	-10.5 (7.4–13.3) ^{d,c,h}	+7.3 (5.6–9.4) ^{d,f}
Ацетил- салициловая кислота	-2.1 (1.1-2.6)	-13.7 (10.8–16.4) ^d	-10.5 (7.6 – 12.3) ^d	+10.5 (8.7–13.4) ^d	+1.1 (0.5–1.9) ^f
Этамзилат	-16.7 (13.5–18.4) ^{e,g}	+3.4 (2.7–4.4) ^{d,g}	+16.7 (14.3–20.1) ^{e,g}	+14.2 (10.3–15.6) ^{d,g}	_
Гепарин натрия	_i	_	_	_	+20.3 (19.7–21.4) ^e

а Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФиндуцированной агрегации тромбоцитов. МА – максимальная амплитуда

также методом ЯМР 1 Н. Так в протонных спектрах соединений **4a**, **b**, зарегистрированных в смеси ДМСО- d_6 – D_2 О наблюдается уширение сигналов метиленовых протонов этиленового спейсера при 4.16 и 4.52 м.д. и сигналов протонов метиленовой группы, связанной с четвертичным атомом азота, при 4.88 м.д.

Исследованием активности новых гидразонов $\bf 3a-d$, $\bf 4a$, $\bf b$ как в отношении чувствительных штаммов $\bf 8.$ aureus, так и метициллин-резистентных штаммов ($\bf 8a$ MRSA $\bf 1$ и. $\bf 8a$ MRSA $\bf 2$) было установлено отсутствие противомикробного действия. При этом следует отметить очень низкую цито- и гемотоксичность со значениями $\bf 1C_{50}$ и $\bf HC_{50}$ более $\bf 600$ $\bf \mu M$ этих соединений. Исследования проводили на эритроцитах крови человека и нормальных клетках печени (клеточная линия Chang liver).

Будучи пуриновыми производными, аммониевые соли на основе аденина и теофиллина облада-

ют значительным потенциалом благодаря тромболитическим и антикоагуляционным свойствам [7, 24–29]. И наличие в полученных структурах **3a–d**, **4a**, **b** фрагмента оксиндола, относящегося к классу «привилегированных» структур, только увеличивает этот потенциал [30–33]. С учетом этих фактов в данной работе было проведено исследование влияния изатин-3-гидразонов **3a–d**, **4a**, **b** на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляционного звена гемостаза (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединения всего ряда ацилгидразонов в разной степени проявляют антиагрегационную активность. Так, адениновые производные **3b**, **c**, содержащие в положении 5 ароматического фрагмента оксиндола алкильные заместители, активнее аспирина практически в 1.5 раза по уровню агрегации тромбоцитов, при этом латентный период агрегации удлиняется более чем на 30%. Кроме того, вы-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

^b АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

 $p \le 0.05$

 $^{^{}d}p \le 0.05$

 $e^{p} \le 0.001 - в$ сравнении с контролем

 $f p \le 0.05 - в сравнении с гепарином натрия$

 $p \le 0.001$ — в сравнении с ацетилсалициловой кислотой

 $^{^{\}rm h}$ $p \le 0.05 - {\rm B}$ сравнении с этамзилатом

 $i \ll - \infty$ – нет данных. n = 6

явлено, что триметиламмониевая соль **4b**, содержащая фрагмент теофиллина, проявляет проагрегантную активность, превышающую таковую препарата сравнения (этамзилат) более чем в 2 раза. При этом нужно особо отметить отсутствие влияния на латентный период.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1Н и 13С записаны на приборах Bruker Avance-400 (Германия) (400 МГц, 100.6 МГц соответственно), Bruker Avance-600 (Германия) (600 МГц, 150.9 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 или смесях CDCl₃-ДМСО- d_6 и D₂O-ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Соотнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано на основании данных спектров ЯМР ¹³С dept. Масс-спектры MALDI регистрировали на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF (Германия). ИК спектры получены на приборе «Bruker Vector-22» (Германия) суспензий вешеств в пластинках КВг. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O (Италия). Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP10 (Великобритания). Центрифугирование цитратной крови проводили на центрифуге ОПН-3.02 (ОАО ТНК «ДАСТАН», Киргизия). Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методике [34] на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Исследование антикоагуляционной активности проводили на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия). Результаты исследований обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). В работе использовались коммерчески доступные ДМСО- d_6 (99.9 атом % D, Acros Organics), CDCl₃ (99.8 атом % D, Acros Organics), D₂O (99.8 atom % D, Acros Organics), трифторуксусная кислота (98%, Acros Organics), изатин (98%, Acros Organics), 5-метилизатин (95%, Acros Organics), 7-(2-хлорэтил)теофиллин (98.0+%, TCI Chemicals) и аденин (>99.0%, TCI Chemicals). 5-Этилизатин [35] и 9-(2-бромэтил)аденин [36] получены по описанным ранее методикам.

Производные изатина 1а–с, 2а, b (общая методика). К раствору производного изатина ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

(10 ммоль) в 20 мл ДМФА при перемешивании на магнитной мешалке при 10°С добавляли 0.42 г (10 ммоль, 60%-ная суспензия в минеральном масле) гидрида натрия. Через 30 мин в реакционную массу при 25°С добавляли эквимольное количество 7-(2-хлорэтил)теофиллина (2.43 г) или 9-(2-бромэтил)аденина (2.42 г). Полученный раствор перемешивали при 60°С в течение 3 ч, выливали в смесь 100 г льда с 50 мл воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°С выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме водоструйного насоса (18 мм рт.ст.).

1-[2-(6-Амино-9*Н***-пурин-9-ил)этил]индолин-2,3-дион (1а).** Выход 2.74 г (89%), оранжевый порошок, т.пл. 242°С (разл.). ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3442, 3318, 3160, 3104, 1732, 1652, 1611, 1596, 1473, 1362, 1300, 1186, 1150, 1096. Спектр ЯМР 1 H (CDCl $_3$ –ДМСО- d_6 , 1:1), δ , м.д.: 4.13 т (2H, CH $_2$, $^3J_{\rm HCCH}$ 5.7 Гц), 4.50 т (2H, CH $_2$, $^3J_{\rm HCCH}$ 5.7 Гц), 6.83 д (1H, $^3J_{\rm HCCH}$ 8.4 Гц), 7.01 д. д (1H, $^3J_{\rm HCCH}$ 7.5, 7.5 Гц), 7.44 д.д (1H, $^3J_{\rm HCCH}$ 7.5, 7.5 Гц), 7.82 с (2H, NH $_2$), 8.10 с (1H), 8.20 с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm OTH}$, %): 309 [I_2 + H] $^+$. Найдено, %: С 58.30; H 3.78; N 27.09. С $_{15}$ Н $_{12}$ N $_6$ О $_2$. Вычислено, %: С 58.44; H 3.92; N 27.26.

1-[2-(6-Амино-9*H***-пурин-9-ил)этил]-5-метилиндолин-2,3-дион (1b).** Выход 2.54 г (79%), оранжевый порошок, т.пл. 254°С (разл.). ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3564, 3360, 3160, 3108, 2925, 1732, 1682, 1656, 1618, 1601, 1492, 1420, 1345, 1302, 1157, 1130. Спектр ЯМР 1 Н (CDCl $_{3}$ -ДМСО- d_{6} , 1:1), δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH $_{3}$), 4.09 т (2H, CH $_{2}$, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.8 Гц), 4.48 т (2H, CH $_{2}$, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.8 Гц), 6.62 д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.0 Гц), 7.20 уш.д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.4 Гц), 7.22 уш.с (1H, H-4), 7.49 с (2H, NH $_{2}$), 8.06 с (1H), 8.10 с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 [M + H] $^{+}$. Найдено, %: С 59.50; H 4.23; N 25.89. С $_{16}$ Н $_{14}$ N $_{6}$ О $_{2}$. Вычислено, %: С 59.62; H 4.38; N 26.07.

1-[2-(6-Амино-9*Н***-пурин-9-ил)этил]-5-этилиндолин-2,3-дион (1c).** Выход 2.65 г (79%), оранжевый порошок, т.пл. 228°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3363, 3166, 2929, 1742, 1723, 1653, 1616, 1488, 1418, 1342, 1306, 1255, 1128, 1081. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH₃, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.7 Γ II), 2.54 к (2H, CH₂, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.6 Γ II), 4.08 т

(2H, CH₂, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 5.3 Гц), 4.41 т (2H, CH₂, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 5.3 Гц), 6.82 д (1H, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 8.0 Гц), 7.09 с (2H, NH₂), 7.32 уш.с (1H, H-4), 7.35 уш.д (1H, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 7.8 Гц), 7.96 с (1H), 8.13 с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm OTH}$, %): 337 [M+H] $^+$. Найдено, %: С 60.52; H 4.63; N 24.79. С₁₇H₁₆N₆O₂. Вычислено, %: С 60.71; H 4.79; N 24.99.

7-[2-(2,3-Диоксоиндолин-1-ил)этил]-1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (2а). Выход 2.58 г (73%), оранжевый порошок, т.пл. > 300°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3466, 3107, 2961, 1746, 1700, 1659, 1611, 1550, 1474, 1407, 1373, 1350, 1233, 1157. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.14 с (3H, CH₃), 3.38 с (3H, CH₃), 4.10 т (2H, CH₂, ³ J_{HCCH} 5.4 Гц), 4.51 т (2H, CH₂, ³ J_{HCCH} 5.4 Гц), 6.82 д (1H, ³ J_{HCCH} 8.1 Гц), 7.05 д. д (1H, ³ J_{HCCH} 7.5, 7.5 Гц), 7.52–7.48 м (2H), 8.10 с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{ОТН}}$, %): 376 [M + Na]⁺. Найдено, %: С 57.58; H 4.03; N 19.72. $C_{17}H_{15}N_5O_4$. Вычислено, %: С 57.79; H 4.28; N 19.82.

1,3-Диметил-7-[2-(5-метил-2,3-диоксоиндо- лин-1-ил)этил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (2b). Выход 2.75 г (75%), оранжевый порошок, т.пл. > 300°С. ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3467, 3135, 2923, 2855, 1739, 1699, 1659, 1619, 1598, 1543, 1494, 1447, 1349, 1227, 1136. Спектр ЯМР 1 H (ДМСО- d_{6}), δ м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.14 с (3H, CH₃), 3.38 с (3H, CH₃), 4.07 т (2H, CH₂, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.5 Гц), 4.49 т (2H, CH₂, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.5 Гц), 6.82 д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.1 Гц), 6.73 д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.7 Гц), 7.33–7.31 м (2H), 8.08 с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 [M + H] $^{+}$. Найдено, %: C 58.72; H 4.50; N 18.93. $C_{18}H_{17}N_{5}O_{4}$. Вычислено, %: C 58.85; H 4.66; N 19.06.

Аммониевые соли 3a-d, 4a, b (общая методика). К раствору производного изатина (0.28 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола добавляли одной порцией соответствующий гидразид (0.28 ммоль) и 2 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-[2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-2-оксоиндолин-3-илиден}гидразинил)- N,N,N-триметил-2-оксоэтиламмония (3a). Выход 0.12 г (96%), желтый порошок, т.пл. 270°С (разл.). ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3386, 3157, 3016, 2909, 1719, 1684, 1615, 1592, 1471, 1408, 1375, 1298, 1224, 1146, 1078. Спектр ЯМР 1 Н (D_{2} О-ДМСО- d_{6} , 1:3), δ , м.д.: 3.28 уш.с (9H, N^{+} СН $_{3}$), 4.15 т (2H, СН $_{2}$, $^{3}J_{HCCH}$ 5.8 Гц), 4.47 т (2H, СН $_{2}$, $^{3}J_{HCCH}$ 5.8 Гц), 4.85 уш.с [2H, СН $_{2}$ С(О)], 6.85 д (1H, $^{3}J_{HCCH}$ 8.4 Гц), 6.99 уш.с (2H, NH $_{2}$), 7.06 д.д (1H, $^{3}J_{HCCH}$ 7.8, 7.5 Гц), 7.29 д.д (1H, $^{3}J_{HCCH}$ 7.9, 7.4 Гц), 7.52 уш.д (1H, $^{3}J_{HCCH}$ 7.4 Гц), 7.89 с (1H), 8.07 с (1H). Масс-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 422 [M — CI] $^{+}$. Найдено, %: С 52.31; H 5.04; N 27.40. C_{20} H $_{24}$ CIN $_{9}$ O $_{2}$. Вычислено, %: С 52.46; H 5.28; N 27.53.

Хлорид 2-(2-{1-[2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден}гидразинил)-N,N,N-триметил-2-оксоэтиламмония **(3b).** Выход 0.12 г (91%), желтый порошок, т.пл. 270°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3446, 3205, 3149, 2941, 1723, 1691, 1665, 1603, 1491, 1440, 1350, 1308, 1242, 1153, 1086. Спектр ЯМР ¹Н (D₂O-ДМСО-*d*₆, 1:3), δ, м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 3.31 уш.с (9H, N⁺CH₃), 4.16 т (2H, CH₂, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.0 Гц), 4.52 т (2H, CH₂, ³J_{HCCH} 5.0 Гц), 4.88 уш.с [2H, CH₂C(O)], 6.83 д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.1 Гц), 7.15 уш.д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.1 Гц), 7.37 уш.с (1Н), 8.18 с (1Н), 8.33 с (1Н). Спектр ЯМР 13 С (D₂O–ДМСО- d_6 , 1:3), δ , м.д.: 20.7 (CH₃), 40.0 (CH₂), 41.8 (CH₂), 54.1 (CH₃), 62.3 (CH₂), 109.7 (CH), 118.3, 118.8, 121.7 (CH), 132.9 (CH), 133.0, 135.5, 141.1, 143.6 (CH), 147.5 (CH), 149.5, 151.9, 161.2, 166.4. Macc-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$) %): 436 [*M* – C1]⁺. Найдено, %: С 53.29; Н 5.41; N 26.58. C₂₁H₂₆ClN₉O₂. Вычислено, %: С 53.44; Н 5.55; N 26.71.

Хлорид 1-[2-(2-{1-[2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)этил]-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден} гидразинил)-2-оксоэтил]пиридиния (3с). Выход 0.13 г (95%), желтый порошок, т.пл. 187°С (разл.). ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3318, 3137, 3050, 2968, 1690, 1635, 1514, 1488, 1418, 1366, 1260, 1201, 1133, 1057. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 1.17 т (3H, CH $_{3}$, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.6 Гц), 2.62–2.59 м (2H, CH $_{2}$), 4.23 т (2H, CH $_{2}$, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.5 Гц), 4.52 т (2H, CH $_{2}$, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.5 Гц), 6.20 уш.с [2H, CH $_{2}$ C(O)], 6.97 д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 6.6 Гц), 7.23 д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.7 Гц), 7.38 уш.с (1H), 7.99 уш.с (2H, NH $_{2}$), 8.18 с (1H), 8.27 д.д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 6.9, 6.7 Гц), 8.30 с (1H), 8.73

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 3 2022

д.д (1H, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 7.9, 7.9 Гц), 9.12–9.09 м (2H), 12.53 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm orth}$, %): 470 [$M-{\rm Cl}$]⁺. Найдено, %: С 56.83; H 4.59; N 24.80. ${\rm C}_{24}{\rm H}_{24}{\rm ClN}_9{\rm O}_2$. Вычислено, %: С 56.97; H 4.78; N 24.92.

Бромид 1-[2-(2-{1-[2-(6-амино-9*H*-пурин-9ил)этил]-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден}гидразинил)-2-оксоэтил]-2,3-диметилпириди**ния (3d).** Выход 0.14 г (90%), желтый порошок, т.пл. 218°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3368, 3179. 3019, 2971, 1691, 1655, 1626, 1596, 1492, 1364, 1249, 1215, 1147, 1127, 1050. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H, CH₃), 2.65 c (3H, CH₃), 4.21 T (2H, CH₂, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.3 Гц), 4.51 т (2H, CH₂, ${}^3J_{\text{HCCH}}$ 5.3 Гц), 6.18 уш.с [2H, CH₂C(O)], 6.92 д (1H, ${}^3J_{\rm HCCH}$ 7.2 Гц), 7.20– 7.19 м (1Н), 7.38 уш.с (1Н), 7.77 уш.с (2Н, NH₂), 7.96 д.д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.2, 6.7 Гц), 8.13 с (1H), 8.23 с (1H), 8.49 д (1H, ${}^3J_{\text{HCCH}}$ 7.1 Гц), 8.87 уш.с (1H), 12.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР 13 С (D₂O–ДМСО- d_6 , 1:3), δ, м.д.: 17.1 (CH₃), 19.6 (CH₃), 20.7 (CH₃), 40.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 59.3 (CH₂), 109.7 (CH), 118.4 (CH), 118.9, 121.6, 124.9 (CH), 132.8, 132.9 (CH), 135.8, 138.9, 141.1 (CH), 142.6 (CH), 144.9, 147.0 (СН), 149.7 (СН), 153.5, 161.2, 167.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 484 [M - Br]⁺. Найдено, %: С 53.02; Н 4.49; N 22.17. С₂₅Н₂₆ВгN₉О₂. Вычислено, %: С 53.20; H 4.64; N 22.33.

2-[2-(1-{2-[1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-7(6H)-ил]этил $\}$ -2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил]-N,N,N-триме**тил-2-оксоэтиламмония (4а).** Выход 0.11 г (80%), желтый порошок, т.пл. 246°С (разл.). ИК спектр, v, cm^{-1} : 3434, 3238, 3027, 2961, 1705, 1686, 1666, 1615, 1557, 1481, 1377, 1289, 1235, 1153, 1055. Спектр ЯМР 1 Н (D₂O–ДМСО- d_{6} , 1:5), δ , м.д.: 3.09 c (3H, CH₃), 3.30 c (3H, CH₃), 3.34 ym.c (9H, N⁺CH₃), 4.16 т (2H, CH₂, ³J_{HCCH} 5.1 Гц), 4.53 т (2H, CH₂, ³J_{HCCH} 5.1 Гц), 4.88 уш.с [2H, CH₂C(O)], 6.79 д (1H, $^3J_{\text{HCCH}}$ 8.0 Гц), 7.09 д.д.д (1H, ${}^{3}J_{\rm HCCH}$ 8.0, 7.5, ${}^{4}J_{\rm HCCCH}$ 0.5 Гц), 7.31 д.д.д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.0, 7.5, ${}^{4}J_{\text{HCCCH}}$ 1.0 Гц), 7.57 д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.0 Гц), 7.98 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 468 [M-Cl]⁺. Найдено, %: С 52.39; Н 5.30; N 22.04. С₂₂H₂₇ClN₈O₄. Вычислено, %: С 52.54; Н 5.41; N 22.28.

Хлорид 2-[2-(1-{2-[1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил]этил}-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил]-

N,N,N-триметил-2-оксоэтиламмония (4b). Выход 0.13 г (89%), желтый порошок, т.пл. > 300°C (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3541, 3401, 3057, 2966, 1704, 1662, 1621, 1552, 1479, 1457, 1360, 1278, 1233, 1156, 1051. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ, м.д.: 2.26 c (3H, CH₃), 3.20 c (3H, CH₃), 3.30 c $(3H, CH_3)$, 3.31 ym.c $(9H, N^+CH_3)$, 4.16 T $(2H, CH_2)$ $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.0 Гц), 4.52 т (2H, CH₂, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.0 Гц), 4.88 уш.с [2H, CH₂C(O)], 6.83 д (1H, $^3J_{\text{HCCH}}$ 8.0 Гц), 7.15 уш.д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.0 Гц), 7.37 уш.с (1H), 8.18 с (1H, NH), 8.33 с (1H). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O– ДМСО- d_6 , 1:4), δ , м.д.: 20.6 (СН₃), 27.7 (СН₃), 29.7 (CH₃), 40.7 (CH₂), 44.3 (CH₂), 53.8 (CH₃), 56.2 (CH₂), 106.8 (CH), 109.4 (CH), 118.7, 121.3, 132.5 (CH), 132.8 (CH), 141.2, 143.1, 148.6, 151.1, 154.7, 160.8, 166.9, 169.7. Macc-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 481 $[M-C1]^+$. Найдено, %: С 53.30; Н 5.47; N 21.52. С₂₃H₂₉ClN₈O₄. Вычислено, %: С 53.43; Н 5.65; N 21.67.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный в работе подход позволяет в две стадии получать с высокими выходами производные изатина, содержащие в положении 1 фрагменты аденина или теофиллина. Было установлено, что все новые изатин-3-ацилгидразоны проявляют антиагрегационную активность. В этом плане соединениями-лидерами (в 1.5 раза активнее ацетилсалициловой кислоты) являются соли на основе адениновых производных 5-метил- и 5-этилизатинов. Низкие значения токсичности полученных солей в отношении эритроцитов и нормальных клеток печени человека указывают на перспективы их использования в качестве как антиагрегантных средств, так и для предотвращения и остановки кровотечений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

Изучение антиагрегационной активности выполнено в рамках соглашения о сотрудничестве между ФИЦ КазНЦ РАН и ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства

Казанского (Приволжского) федерального университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Андрей Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2483-4742

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3540-8554

Абзалилов Тимер Айратович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7044-2117

Самородов Александр Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9302-499X

Миронов Владимир Фёдорович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4198-3774

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siwach A., Verma P.K. BMC Chem. 2021, 15, 12. doi 10.1186/s13065-020-00730-1
- Zhang L., Peng X.-M., Damu G.L.V., Geng R.-X., Zhou Ch.-H. *Med. Res. Rev.* 2014, 34, 340–437. doi 10.1002/med.21290
- Alghamdi S.S., Suliman R.S., Almutairi Kh., Kahtani Kh., Aljatli D. *Drug Des. Dev. Ther.* 2021, *15*, 3289– 3312. doi 10.2147/DDDT.S307113
- Wang Ch., Song Zh., Yu H., Liu K., Ma X. Acta Pharm. Sinica B. 2015, 5, 431–441. doi 10.1016/ j.apsb.2015.07.002
- Buurman E.T., Laganas V.A., Liu C.F., Manchester J.I. ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 663–667. doi 10.1021/ ml300169x
- Kinali-Demirci S., Idil O., Disli A., Demirci S. *ChemistrySelect.* 2020, 5, 10128–10134. doi 10.1002/ slct.202002238
- Singh N., Shreshtha A.K., Thakur M.S., Patra S. *Heliyon*. 2018, 4, e00829. doi 10.1016/j.heliyon.2018. e00829
- Marx D., Wingen L., Schnakenburg G., Müller Ch.E., Scholz M.S. Front. Chem. 2019, 7, 56. doi 10.3389/ fchem.2019.00056
- McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. *Open Heart.* 2016, 3, e000365. doi 10.1136/ openhrt-2015-000365
- 10. Hosseinzadeh H., Bazzaz B.S.F., Sadati M.M. *Iran. Biomed. J.* **2006**, *10*, 163–167.

- Drmanic S.Z., Pertovic P., Brkic D.R., Marinkovic A.D., Nikolic J.B. *J. Serb. Chem. Soc.* 2020, 85, 979–1000. doi 10.2298/JSC200320020D
- 12. Song F., Li Zh., Bian Yu., Huo X., Fang Ju., Shao L., Zhou M. *Arch. Pharm.* **2020**, *353*, e2000143. doi 10.1002/ardp.202000143
- Konwar M., Sarma D. *Tetrahedron*. **2021**, *77*, 131761. doi 10.1016/j.tet.2020.131761
- Brandao P., Marques C., Burke A.J., Pineiro M. Eur. J. Med. Chem. 2021, 211, 113102. doi 10.1016/ j.ejmech.2020.113102
- 15. Shagufta, Ahmad I. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *213*, 113157. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113157
- 16. Kumar R., Takkar P. *Med. Chem. Res.* **2021**, *30*, 847–876. doi 10.1007/s00044-021-02699-5
- 17. Mishra P., Kumar A., Mamidi P., Kumar S., Basantray I., Saswat T., Das I., Nayak T.K., Chattopadhyay S., Subudhi B.B., Chattopadhyay S. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 20122. doi 10.1038/srep20122
- 18. Богданов А.В., Волошина А.Д., Хаматгалимов А.Р., Терехова Н.В., Миронов В.Ф. Докл. АН. **2020**, 494, 15–20. [Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Khamatgalimov A.R., Terekhova N.V., Mironov V.F. Doklady Chemistry. **2020**, 494, 136–140.] doi 10.1134/S0012500820090013
- 19. Богданов А.В., Кадомцева М.Е., Бухаров С.В., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 488–491. [Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 555–558.] doi 10.1134/S107042802003032X
- 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, 227, 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
- Pashirova T.N., Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Burilova E.A., Vandyukov A.E., Sapunova A.S., Vandyukova I.I., Voloshina A.D., Mironov V.F., Zakharova L.Ya. *J. Mol. Liq.* 2019, 290, 111220. doi 10.1016/j.molliq.2019.111220
- Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. *Chem. Biodiversity.* 2018, 15, 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088
- 23. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Бухаров С.В., Миронов В.Ф. ЖОХ. 2018, 88, 61–71. [Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F. Russ. J. Gen. Chem. 2018, 88, 57–67.] doi 10.1134/S1070363218010097

- 24. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. *Redox Biology*. **2013**, *1*, 353–358. doi 10.1016/j.redox.2013.05.002
- 25. Bredemeier M., Moreira Lopes L., Eisenreich M.A., Hickmann Sh., Bongiorno G.K., d'Avila R., Bittencourt Morsch A.L., da Silva Stein F., Gomes Dias Campos G. *BMC Cardiovasc. Disorders.* **2018**, *18*, 24. doi 10.1186/s12872-018-0757-9
- Szentmiklósi A.J., Cseppento A., Gesztelyi R., Zsuga J., Körtvély A., Harmati G., Nánási P.P. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3695–3706. doi 10.2174/092986711796642391
- 27. Marschenz K., Rehse K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 115–122. doi 10.1002/ardp.200500189
- 28. Erlinge D. *Blood*. **2015**, *125*, 3372–3374. doi 10.1182/blood-2015-04-636274
- 29. Huang Zh., Xie N., Illes P., Di Virgilio F., Ulrich H., Semyanov A., Verkhratsky A., Sperlagh B., Yu Sh.-G., Huang C., Tang Yo. *Signal Transduct.Targ. Ther.* **2021**, *6*, 162. doi 10.1038/s41392-021-00553-z
- 30. Kaur M. Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules. Chapter 6. Elsevier, 2018, 211–246. doi 10.1016/B978-0-08-102083-8.00006-6

- 31. Khetmalis Y.M., Shivani M., Murugesan S., Sekhar K.V.G.Ch. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *141*, 111842. doi 10.1016/j.biopha.2021.111842
- 32. Kushida H., Matsumoto T., Ikarashi Ya. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 688670. doi 10.3389/fphar.2021.688670
- 33. Богданов А.В., Андреева О.В., Беленок М.Г., Волошина А.Д., Еникеева К.И., Самородов А.В., Миронов В.Ф. ЖОХ. 2021, 91, 1010–1020. [Bogdanov A.V., Andreeva O.V., Belenok M.G., Voloshina A.D., Enikeeva K.I., Samorodov A.V., Mironov V.F. Russ. J. Gen. Chem. 2021, 91, 1282–1291.] doi 10.1134/S107042802003032X
- 34. Born G. *Nature*. **1962**, *194*, 927–929. doi 10.1038/ 194927b0
- Buu-Hoï Ng.Ph., Royer R., Eckert B., Jacquignon P.
 J. Chem. Soc. 1952, 4867–4869. doi 10.1039/ JR9520004867
- Srivastava P., Abou El Asrar R., Knies C., Abramov M., Froeyen M., Rozenski J., Rosemeyer H., Herdewijn P. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 9249–9260. doi 10.1039/ C5OB00898K

Synthesis, Antimicrobial Properties, Antiaggregation and Anticoagulation Activity of New Isatin Derivatives Containing a Heteroannulated Imidazole Fragment

A. V. Bogdanov^{a, b, *}, A. R. Sirazieva^a, A. D. Voloshina^a, T. A. Abzalilov^c, A. V. Samorodov^c, and V. F. Mironov^a

^a A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia
 ^b Kazan (Volga region) Federal University, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
 ^c Bashkir State Medical University, ul. Lenina, 3, Ufa, 450008 Russia
 *e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received October 18, 2021; revised November 10, 2021; accepted November 12, 2021

A series of isatin derivatives containing adenine or theophylline moiety have been obtained. It was shown that trimethylammonium and pyridinium isatin-3-acylhydrazones do not exhibit cyto- and hemotoxicity. The best antiaggregatory activity (1.5 times more active than acetylsalicylic acid) is shown by salts based on adenine derivatives of 5-methyl- and 5-ethylisatins.

Keywords: isatin, xanthines, hydrazones, antimicrobial activity, hemotoxicity, anticoagulants, antiaggregation activity