

ИНГИБИТОРЫ ПЛАЗМЕННОГО ФАКТОРА Ха НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИНА

Н.Н.Ковганко¹, В.Н. Ковганко², П.Д. Топтун¹

¹Белорусский государственный медицинский университет;

²Белорусский государственный технологический университет

В настоящее время созданием новых противотромботических средств занимаются практически во всех странах мира. Одним из перспективных направлений является создание ингибиторов различных факторов свертывания крови. Наилучшие результаты получены при остановке каскада свертывания крови в самом его начале. Именно поэтому воздействие на плазменный фактор Ха, который является компонентом главного комплекса свертывания крови — протромбиназы — является весьма результативным. Основной проблемой при создании средств для лечения тромбозов является токсичность. Это стимулирует постоянный поиск новых структур, способных эффективно ингибировать образование тромба. Показано, что соединения, содержащие в своей структуре пятичленный гетероцикл, могут выступать ингибиторами фактора Ха [1]. Среди указанных гетероциклических соединений наиболее активными оказались производные 2-изоксазолина [2, 3]. При этом в указанных работах в основном изучалась активность тризамещенных производных 2-изоксазолина. В настоящей работе нами изучена способность ингибировать работу плазменного фактора Ха **дизамещенных производных 2-изоксазолина**, а также соединений, содержащих два гетероциклических фрагмента.

Материал и методы. Синтез целевых веществ 1–12 осуществляли по описанным ранее методикам [4]. Контроль чистоты полученных соединений проводили с помощью пластин Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Для определения ингибирующей способности гетероциклических соединений на активность фактора Ха использовался фотометрический метод. Гидролиз специфического субстрата под действием фактора Ха приводил к образованию 4-нитроанилина, содержание которого в реакционной смеси определяли при длине волны

405 нм. В качестве контроля использовали реакцию гидролиза специфического субстрата без добавления фактора. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов через 3 мин определяли ингибирующую способность азотсодержащего гетероциклического соединения на фактор Ха.

Результаты и их обсуждение. Ингибирующая активность протестированных соединений в отношении плазменного фактора Ха представлена в таблице.

Таблица

Ингибирующая активность соединений в отношении плазменного фактора Ха

№	Соединение	% ингибирования при 12,7 мМ
1		12,4
2		0,6
3		не активно
4		не активно
5		не активно
6		8,6
7		8,0
8		13,1
9		15,2
10		18,4
11		1,1
12		12,8

Закключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что наличие в ароматическом ядре полярных заместителей не сильно оказывает влияние на ингибирующую активность. В целом производные с двумя гетероциклами показали меньшую активность в отличие от дизамещенных 2-изоксазолинов с

одним гетероциклом. Также изменение длины алкильного радикала влияет на изменение свойств: так, в случае соединений 6 и 10 уменьшение углеродной цепи приводит к увеличению активности на 10%.

PLASMA FACTOR Xa INHIBITORS BASED ON DERIVATIVES OF 2-ISOXAZOLINE

N.N. Kauhanka, V.N. Kauhanka, P.D. Taptun

The properties of compounds containing disubstituted 2-isoxazoline cycle to inhibit the plasma factor Xa studied. Found that 4-(5-butyl-2-isoxazoline-3-yl) benzoic acid methyl ester is the most active of the compounds synthesized.

Литература

1. Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors / J.R. Pruitt [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, № 8. — P. 685–689.
2. Oral direct factor Xa inhibitors / C.H. Yeh [et al.] // *Circ. Res.* — 2012. — Vol. 111. — P. 1069–1078.
3. Lee, Y.K. Developments in factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders / Y.K. Lee, M.R. Player // *Med. Res. Rev.* — 2011. — Vol. 31, № 2. — P. 202–283.
4. Безбородов В.С., Ковганко Н.Н., Лапаник В.И. // *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2005. — № 2. — С. 76–79.