

**СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИАГРЕГАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ
3-(НИТРОФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОКСАМИДОВ**

*Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В., Латушко Т.В.,
Галюк Е.Н., Прохоревич К.Н.*

Ковганко Н.Н.

*Кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
KauhankaMM@bsmi.by*

Пархач М.Е.

*Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической техно-
логии с курсом повышения квалификации и переподготовки
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
parkhach_marg@mail.ru*

Борисевич С.Н.

*Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
svetlana-2308@yandex.by*

Глинник С.В.

*Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
stanislava.glinnik@mail.ru*

Латушко Т.В.

*Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

Галюк Е.Н.

*Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Института клиниче-
ской и экспериментальной медицины
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь
elenagalyuk5@gmail.com*

Прохоревич К.Н.

*Кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

*В статье представлены результаты изучения ингибирующего действия
серии нитрофенилзамещённых амидов 2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты на
агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) и колла-
геном. Показано, что положение нитрогруппы в бензольном кольце является*

ключевым фактором, определяющим как абсолютную эффективность соединений, так и их селективность по отношению к различным индукторам агрегации. В тесте с АДФ максимальное подавление продемонстрировал 3-нитрофенильный изомер, тогда как при стимуляции коллагеном наиболее активным оказался 4-нитрофенильный аналог. 2-Нитрофенильное производное проявило выраженную избирательность в отношении АДФ-зависимого пути. По сравнению с ранее охарактеризованными фторфенильными аналогами введение нитрогруппы привело к повышению ингибирующей активности и усилению селективности действия. Полученные результаты создают основу для целенаправленного конструирования антиагрегантов с заданным механизмом действия — селективных блокаторов P2Y₁₂-рецептора (для орто-изомера) или ингибиторов коллаген-зависимой активации (для пара-изомера).

Ключевые слова: антиагрегантное средство; гетероцикл; 2-изоксазолин; нитрогруппа; тромбоциты; ингибирование агрегации.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF PLATELET AGGREGATION INHIBITION BY NOVEL 3-(NITROPHENYL)-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES

Kauhanka M.M.

PhD (Chemistry), Associate Professor, Head of the Department of General Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

KauhankaMM@bsmu.by

Parkhach M.E.

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course of Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

parkhach_marg@mail.ru

Borisevich S.N.

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of General Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

svetlana-2308@yandex.by

Glinnik S.V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

stanislava.glinnik@mail.ru

Latushko T.V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Galiuk E.N.

Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher at the Institute of Clinical and Experimental Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

elenagalyuk5@gmail.com

Prokhorevich K.N.

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of General Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The article presents the results of a study on the inhibitory activity of a series of nitrophenyl-substituted 2-isoxazoline-5-carboxamides against adenosine diphosphate (ADP) — and collagen-induced platelet aggregation. It was shown that the position of the nitro group on the benzene ring is a key factor determining both the absolute efficacy and the selectivity of the compounds towards different aggregation inducers. In the ADP test, the 3-nitrophenyl derivative demonstrated maximum inhibition, whereas under collagen stimulation the 4-nitrophenyl analogue was the most active. The 2-nitrophenyl derivative exhibited pronounced selectivity toward the ADP-dependent pathway. Compared to previously characterized fluorophenyl analogues, the introduction of a nitro group led to increased inhibitory activity and enhanced selectivity. The obtained results provide a basis for the targeted design of antiplatelet agents with a defined mechanism of action — selective P2Y12 receptor blockers (for the ortho-isomer) or inhibitors of collagen-dependent activation (for the para-isomer).

Key words: *antiplatelet agent; heterocycle; 2-isoxazoline; nitro group; platelets; aggregation inhibition*

Неконтролируемая адгезия и агрегация тромбоцитов лежат в основе патогенеза таких тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [1-3]. Именно поэтому все существующие антиагрегантные средства нацелены на подавление различных рецепторных систем тромбоцитов. Препараты-антагонисты нарушают связь между клетками и тем самым тормозят формирование тромба. К числу основных классов таких лекарственных средств относятся блокаторы P2Y12 (тикагрелор, клопидогрел), ингибиторы GP IIb/IIIa (абциксимаб), а также антагонисты PAR-1 (ворапаксар) [4]. Они находят применение при обострениях ишемической болезни сердца и для профилактики тромбообразования. В основном это низкомолекулярные соединения, которые избирательно связываются с рецепторами-мишенями и подавляют агрегационную способность тромбоцитов.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, современные антиагреганты обладают рядом недостатков, среди которых — риск геморрагических осложнений, гепатотоксичность, нагрузка на почки и другие нежелательные эффекты. Эти ограничения, наряду с недостаточной действенностью некоторых препаратов у отдельных категорий пациентов, стимулируют поиск новых химических структур с улучшенным профилем безопасности. Особую востребованность представляют лекарства с быстрым наступлением эффекта, предсказуемой фармакокинетикой и минимальным риском кровотечений.

Активный поиск новых антиагрегантов различной химической природы ведётся в ведущих фармацевтических центрах мира, причём значительная часть перспективных соединений относится к гетероциклическим структурам. Среди них особого внимания заслуживают производные изоксазола, однако их гидри-

рованная форма — 4,5-дигидроизоксазол (2-изоксазолин) — исследована в значительно меньшей степени [5-14]. Из литературы известно два ключевых механизма действия таких соединений: ингибирование рецептора GPIIb/IIIa, ответственного за финальную стадию агрегации через связывание фибриногена [8,9], либо угнетение фактора свёртывания Ха (FXa) — одного из центральных ферментов гемостаза [10,11].

Ранее нашей группой было начато изучение производных 2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты, содержащих фторфенильный заместитель, в качестве потенциальных ингибиторов агрегации тромбоцитов [15]. В настоящей работе представлены результаты синтеза и биологического тестирования 3-(нитрофенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамидов, в которых атом фтора заменён на нитрогруппу. Целью исследования явилось выявление зависимости «положение нитрозаместителя — антиагрегантная активность — селективность действия» в отношении АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации.

Материалы и методы. Регистрацию инфракрасных спектров проводили на спектрометре Specord 75 IR (Carl Zeiss Jena, Германия); образцы готовили в виде таблеток с бромидом калия. УФ-спектры снимали в этаноле с использованием прибора Specord M40 (Carl Zeiss Jena, Германия). Спектры ядерного магнитного резонанса записывали на спектрометре Bruker Avance 500 (рабочая частота 500 МГц, Bruker, США). Значения химических сдвигов (δ) приведены относительно сигнала тетраметилсилана, использованного в качестве внутреннего стандарта; растворителем служил дейтерированный диметилформамид (DMF-d7). Контроль за ходом реакций и оценку чистоты синтезированных веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 (Merck, Германия).

Соединения **1–3** получали реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида (генерированного *in situ* из соответствующего оксима) к акриламиду. К охлаждённому до 15 °С на водяной бане раствору оксима (0,250 г) в диметилформамиде (10 мл) небольшими порциями добавляли N-хлорсукцинимид (0,240 г). Через 1 час перемешивания в реакционную смесь вводили акриламид, затем по каплям добавляли триэтиламин (0,45 мл) и продолжали перемешивание в течение 24 часов. По окончании реакции смесь разбавляли водой (70 мл), целевой продукт экстрагировали дихлорметаном (дважды по 15 мл). Объединённые органические фракции промывали водой (30 мл) и упаривали растворитель. Полученный твёрдый остаток очищали перекристаллизацией из 2-пропанола.

3-(2-Нитрофенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид (1). Выход 69,3 %. Температура плавления 165-167 °С. УФ (λ_{\max} , нм): 269. ИК (KBr, cm^{-1}): 3417, 3204 (N-H), 1675, 1627 (C=O амида), 1535, 1342 (NO_2). ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2,97 (1H, дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 3,07 (1H, дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 5,70 (1H, дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, CH^5), 7,48-7,76 (2H, м, ароматические протоны), 7,95-8,08 (2H, м, ароматические протоны). ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 40,5; 82,0; 123,8; 124,4; 125,6; 127,2; 127,7; 151,2; 155,5; 175,1.

3-(3-Нитрофенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид (2). Выход 68,5 %. Температура плавления 172-174 °С. УФ (λ_{\max} , нм): 262. ИК (KBr, cm^{-1}): 3422, 3217 (N-H), 1665, 1579 (C=O амида), 1535, 1342 (NO_2). ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2,87 (1H,

дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 3,01 (1H, дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 5,36 (1H, дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, CH^5), 7,63 (1H, м, ароматический протон), 7,95 (1H, м, ароматический протон), 8,29 (1H, м, ароматический протон), 8,70 (1H, м, ароматический протон). ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 40,7; 82,2; 123,5; 124,1; 125,6; 127,2; 128,7; 151,2; 155,5; 175,1.

3-(4-Нитрофенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид (3). Выход 72,9 %. Температура плавления 146-148 °С. УФ (λ_{max} , нм): 253. ИК (KBr, cm^{-1}): 3405, 3320 (N-H), 1652, 1572 (C=O амида), 1537, 1340 (NO_2). ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2,94 (1H, дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 3,06 (1H, дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=15,5$ Гц, CH^4), 5,68 (1H, дд, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, CH^5), 7,70 (2H, д, $J=8,7$ Гц, ароматические протоны), 8,09 (2H, д, $J=8,7$ Гц, ароматические протоны). ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 40,9; 82,0; 124,0; 128,0; 149,5; 155,7; 175,1.

Все процедуры с участием добровольцев соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации. Венозную кровь забирали у здоровых доноров, которые воздерживались от приёма ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств минимум за 14 суток до исследования. Каждый участник предоставил письменное информированное согласие.

Кровь помещали в пластиковые пробирки (50 мл) с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием при 300 g в течение 20 минут при комнатной температуре. Бедную тромбоцитами плазму выделяли повторным центрифугированием оставшейся крови при 900 g в течение 10 минут и использовали в качестве контрольной среды.

Цитотоксичность оценивали по выходу лактатдегидрогеназы. Суспензию тромбоцитов инкубировали с исследуемыми соединениями в концентрации 25 мМ в течение 10 минут при 37 °С, затем клетки осаждали центрифугированием (8 мин, 800 g). Аликвоту надосадочной жидкости (100 мкл) анализировали с помощью коммерческой тест-системы (Abscam Inc., AB65393) на планшетном ридере Thermo Scientific Multiskan Go при длине волны 490 нм. В качестве контроля полного лизиса использовали образец с 10 % Triton X-100.

Агрегацию тромбоцитов регистрировали на агрегометре Solar 2111 (Solar, Республика Беларусь). В измерительную кювету вносили 480 мкл богатой тромбоцитами плазмы (конечная концентрация тромбоцитов $200 \times 10^9/\text{л}$). Образец предварительно инкубировали с 20 мкл раствора исследуемого соединения либо с простагландином E1 (0,02 мМ) для отрицательного контроля. Через 3 минуты добавляли 20 мкл индуктора агрегации (8 мкМ АДФ либо 1,5 мкМ коллагена) и регистрировали кривую в течение 6 минут. В качестве референсного препарата (положительный контроль) использовали клопидогрел в аналогичных концентрациях. Все эксперименты проводили в трёх повторностях. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты. В экспериментах с АДФ-индуцированной агрегацией все три синтезированных соединения проявили концентрационно-зависимую ингибирующую активность в диапазоне 1–25 мМ (таблица 1). Наиболее эффективным оказался 3-(3-нитрофенил)замещённый аналог **2**, который при максимальной концентрации 25 мМ подавлял агрегацию на 73,2 %. Соединение **1** с 2-нитрофенильным фрагментом показало близкий результат — 69,0 % ингибирования. Наименее активным в

этом тесте был 4-нитрофенильный изомер **3**, обеспечивший подавление агрегации лишь на 49,9 % в той же дозе. Для сравнения, клопидогрел в аналогичных условиях ингибировал АДФ-стимулированную агрегацию на 88 %.

Таблица 1

Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (%)

Соединение	Концентрация, мМ								
	1	2	3	4	5	10	15	20	25
1	26,6	31,9	36,1	40,3	45,7	56,3	64,8	66,9	69,0
2	31,9	35,1	40,3	44,6	49,9	63,7	66,9	71,1	73,2
3	18,1	23,4	28,7	31,9	35,1	41,4	46,8	47,8	49,9
Клопидогрел	65,0	69,0	71,0	73,0	75,0	79,0	83,0	86,0	88,0

При индукции агрегации коллагеном также наблюдалась дозозависимость, однако порядок активности соединений изменился кардинально (таблица 2). Лидером здесь стал 4-нитрофенильный аналог **3**, показавший 65,6 % ингибирования при 25 мМ. Соединение **2** (3-нитрофенил) также сохраняло высокую активность (63,7 % при 25 мМ), тогда как 2-нитрофенильный изомер **1** оказался наименее действенным (51,2 % при 25 мМ). Клопидогрел при коллагеновой стимуляции ингибировал агрегацию на 86 %.

Сравнение результатов обоих тестов для каждого соединения выявило чёткую селективность, зависящую от положения нитрогруппы. 2-Нитрофенильное производное **1** проявляет предпочтение к АДФ-опосредованному пути, тогда как 4-нитрофенильный аналог **3** демонстрирует избирательность к коллагену. 3-Нитрофенильное соединение **2** занимает промежуточное положение с небольшим преимуществом в АДФ-тесте. Все три соединения не показали значимой цитотоксичности в дозе 25 мМ (выход лактатдегидрогеназы не превышал 5 % по сравнению с контролем полного лизиса).

Таблица 2

Ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (%)

Соединение	Концентрация, мМ								
	1	2	3	4	5	10	15	20	25
1	13,5	18,6	24,9	26,9	33,1	39,4	45,5	48,6	51,2
2	23,8	28,0	35,2	38,3	41,4	49,1	57,1	61,8	63,7
3	29,8	34,3	39,8	44,2	47,5	56,3	62,5	64,7	65,6
Клопидогрел	59,0	61,0	63,0	65,0	66,0	74,0	79,0	83,0	86,0

Обсуждение. В настоящей работе выполнен сравнительный анализ ингибирующей активности трёх нитрофенильных производных 2-изоксазолин-5-карбоксамидов в отношении АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Полученные данные позволили установить закономерности «структура – активность» и выявить влияние позиции нитрозаместителя на избирательность действия.

При стимуляции АДФ наиболее эффективным оказалось 3-нитрофенильное производное **2**, за ним следовал 2-нитрофенильный изомер **1**, тогда как 4-нитрофенильное соединение **3** показало существенно более низкую активность. Это

ранжирование полностью совпадает с установленной нами ранее закономерностью для монофторфенильных аналогов, где мета-положение также было оптимальным для ингибирования АДФ [15]. Однако замена атома фтора на более объёмную и сильную электроноакцепторную нитрогруппу привела к заметному росту абсолютной активности. Данные литературы подтверждают, что введение нитрофункции в фармакофорные фрагменты нередко повышает антиагрегантные свойства [16,17].

При коллагеновой активации картина активности радикально изменилась. Лидером здесь стало 4-нитрофенильное производное **3**, за ним — 3-нитрофенильный изомер **2**, а наименее активным оказалось 2-нитрофенильное соединение **1**. Такое перераспределение указывает на то, что молекулярные мишени, опосредующие ингибирование коллаген-индуцированной агрегации, предъявляют иные пространственные требования к заместителям в фенильном кольце.

Особого внимания заслуживает тот факт, что 4-нитрофенильное производное, будучи наименее активным в АДФ-тесте, становится наиболее эффективным при коллагеновой стимуляции. Подобная селективность ранее наблюдалась нами для 4-фторфениламида, однако в случае нитроаналога активность на коллагене выше, а избирательность выражена чётче. Это позволяет предположить, что нитрогруппа в пара-положении усиливает взаимодействие соединения с мишенью, специфичной для коллаген-зависимого пути — возможно, рецепторами GPVI, интегрином $\alpha 2\beta 1$ или внутриклеточными сигнальными молекулами.

Наиболее значимым результатом работы стало обнаружение выраженной селективности, детерминированной положением нитрозаместителя. 2-Нитрофенильное производное **1** проявило самую высокую избирательность к АДФ-зависимой агрегации, что делает его перспективным кандидатом для селективного ингибирования P2Y₁₂-рецептора. Усиление селективности при переходе от фтора к нитрогруппе связано, вероятно, с увеличением объёма и гидрофобности заместителя, что может эффективнее блокировать связывание АДФ со своим рецептором, не затрагивая коллаген-зависимые механизмы. 4-Нитрофенильное производное **3** продемонстрировало ярко выраженную избирательность к коллагену, что может быть полезно для терапии тромботических состояний с преобладанием коллаген-зависимого пути активации. 3-Нитрофенильное соединение **2** занимает промежуточное положение, являясь мощным неселективным ингибитором с широким спектром действия.

Заключение. Проведённое исследование позволило идентифицировать нитрофенильные производные 2-изоксазолин-5-карбоксамидов как новую перспективную серию ингибиторов агрегации тромбоцитов. На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Введение нитрогруппы в фенильное кольцо 2-изоксазолин-5-карбоксамидов по сравнению с фторфенильными аналогами повышает абсолютную антиагрегантную активность и усиливает селективность действия.

2. Положение нитрозаместителя является ключевым фактором, определяющим избирательность ингибирования: 2-нитрофенильное производное селек-

тивно в отношении АДФ-индуцированной агрегации, 4-нитрофенильное — в отношении коллаген-индуцированной, а 3-нитрофенильное характеризуется сбалансированной активностью.

3. 2-Нитрофенильное соединение может рассматриваться как перспективный кандидат для создания селективных блокаторов P2Y₁₂-рецептора, тогда как 4-нитрофенильный изомер открывает возможности для разработки ингибиторов коллаген-зависимой активации тромбоцитов.

Список литературы

1. Harm, T. Regulation of Platelet Activation and Coagulation: Current Concepts, Novel Targets, and Therapies / T. Harm, K.A.L. Mueller, T. Geisler // *Interv. Cardiol. Clin.* – 2024. – Vol. 13, № 4. – P. 451-467.
2. Platelets and diseases: signal transduction and advances in targeted therapy / Y. Tian [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2025. – Vol. 10, № 1. – P. 159.
3. Tscharre, M. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease / M. Tscharre, A.D. Michelson, T. Gremmel // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 191-200.
4. Chan, N. Anticoagulants: From chance discovery to structure-based design / N. Chan, S. Carlin, J. Hirsh // *Pharmacol. Rev.* – 2025. – Vol. 77, № 2. – P. 100037.
5. Platelet protective efficacy of 3,4,5 trisubstituted isoxazole analogue by inhibiting ROS-mediated apoptosis and platelet aggregation / S. Jagadish [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2016. – Vol. 414, № 1-2. – P. 137-151.
6. Xue, C.B. Synthesis and antiplatelet effects of an isoxazole series of glycoprotein IIb/IIIa antagonists / C.B. Xue [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – Vol. 8, № 24. – P. 3499-3504.
7. Synthetic isoxazole as antiplatelet agent / M. Gutiérrez [et al.] // *Platelets.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 234-238.
8. Mousa, S.A. Antiplatelet efficacy of XV459, a novel nonpeptide platelet GPIIb/IIIa antagonist: comparative platelet binding profiles with c7E3 / S.A. Mousa [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – Vol. 286, № 3. – P. 1277-1284.
9. Intravenous and oral antithrombotic efficacy of the novel platelet GPIIb/IIIa antagonist roxifiban (DMP754) and its free acid form, XV459 / S.A. Mousa, R. Kapil, D.X. Mu // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, № 10. – P. 2535-2541.
10. Quan, M.L. Design and synthesis of isoxazole derivatives as factor Xa inhibitors. 1 / M.L. Quan [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, № 15. – P. 2752-2759.
11. Design and synthesis of isoxazole derivatives as factor Xa inhibitors. 2 / M.L. Quan [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, № 15. – P. 2760-2773.
12. 5-Substituted pyridylisoxazoles as effective inhibitors of platelet aggregation / O.V. Demina [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2092-2113.
13. Design of potential antiplatelet agents based on modifications of the 3-pyridylisoxazole scaffold / O.V. Demina [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2025. – Vol. 74. – P. 1069-1081.
14. Vrzheschch, P.V. Supercooperativity in platelet aggregation: substituted pyridyl isoxazoles, a new class of supercooperative platelet aggregation inhibitors / P.V. Vrzheschch [et al.] // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 351, № 2. – P. 168-170.
15. Platelet aggregation inhibition by fluorophenyl-substituted 2-isoxazoline-5-carboxylic acids and their derivatives / M.M. Kauhanka [et al.] // *Global Transl. Med.* – 2025. – Vol. 4, № 2. – P. 103-108.
16. Discovery of a nonpeptidic small molecule antagonist of the human platelet thrombin receptor (PAR-1) / P.G. Nantermet [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 319-323.
17. Isoxazoline and isoxazole fibrinogen receptor antagonists: пат. US5849736A / J. Wityak [et al.]; заявитель и патентообладатель Du Pont Pharmaceuticals. – опубл. 15.12.1998.