

PR-82

СИНТЕЗ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНОПИРОГЛУТАМИНОВЫХ КИСЛОТ С АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А. Ю. Вигоров¹, И. А. Низова¹, Г. Л. Левит¹, Т. В. Матвеева¹, Л. Ш. Садретдинова¹, Д. А. Бакулин², Н. С. Ковалев², И. Н. Тюренков², В. П. Краснов^{1,3}

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22;

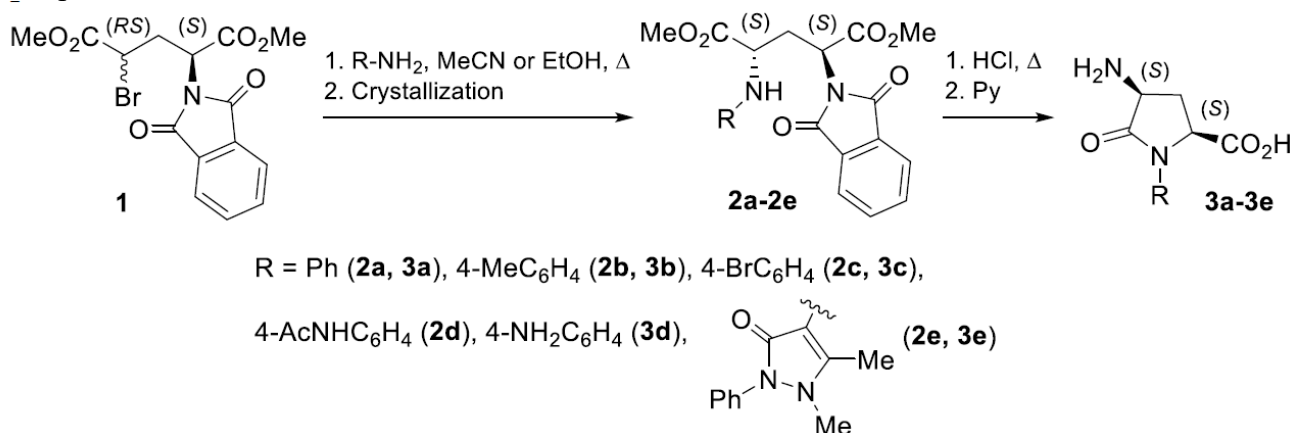
²Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного
медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39;

³Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

E-mail: ca@ios.uran.ru

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в общей статистике смертности населения, и ключевым фактором, определяющим их исход, является проблема тромбозов, поэтому задача поиска новых классов соединений, обладающих антиагрегантной и антитромботической активностью, является актуальной.

Целью данной работы были разработка метода стереонаправленного синтеза (2*S*,4*S*)-1-замещенных 4-аминопироглутаминовых кислот и исследование их антиагрегантной и антитромботической активности.



Для синтеза стереоизомеров 1-замещенных 4-аминопироглутаминовых кислот использован метод стереонаправленного нуклеофильного замещения брома в диметилевого эфира (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталлоилглутаминовой кислоты (**1**) с последующим выделением преобладающих (2*S*,4*S*)-диастереомеров соединений **2a-2e** и удалением защитных групп, которое сопровождается замыканием лактамного цикла с образованием аминокислот **3a-3e**. Строение соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и РСА.

Исследование антиагрегантной и антитромботической активности полученных соединений позволило выявить производные, влияющие на функцию тромбоцитов *in vitro* (богатая тромбоцитами плазма крыс) и *in vivo* (крысы). Соединения **3c**, **3d** и **3e** замедляют процесс тромбообразования на модели артериального и венозного тромбоза (на уровне препарата сравнения – ацетилсалициловой кислоты), не оказывая влияния на параметры плазменного гемостаза. Исследованные соединения обладают малой токсичностью (LD₅₀ 3000 мг/кг и более, мыши).