

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-5-8-12
© Коллектив авторов, 2019

Н. К. Банг*, А. З. Абышев, Д. Ю. Ивкин

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА *IN VIVO* НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, Санкт-Петербург.

* e-mail: nguyencongbang@mail.ru

Разработаны методики и синтезирован ряд новых гибридных молекул производных кумарина. Определены их структурные особенности и физико-химические свойства современными спектральными методами (ИК-, ЯМР-спектроскопии, ЭСИ-масс-спектрометрии). Изучена антикоагулянтная активность *in vivo*, определено протромбиновое время (ПТВ). Установлено, что наиболее выраженной активностью обладают соединения **4a** ($10,88 \pm 0,56$ с) и **4б** ($13,10 \pm 3,56$ с), сопоставимые с препаратом сравнения варфарином ($7,97 \pm 1,93$ с).

Ключевые слова: фенолоксилоны; кумарины; антикоагулянтная активность; протромбиновое время.

В процессе исследований физико-химических и фармакологических свойств многочисленных синтетических комбинированных (гибридных) производных кумарина (2*H*-1-бензопиран-2-она или 2*H*-хромен-2-она) нами было показано, что данная группа веществ обладает достаточно широким спектром фармакологического действия, в том числе антикоагулянтной, иммуномодулирующей, противовирусной, антигипоксантной и антиаритмической активностью [1 – 3].

Поэтому в ходе этих исследований за последние годы нами синтезирован ряд новых производных кумарина с различными биологически активными молекулами с целью поиска новых, наиболее активных и безвредных субстанций для разработки препаратов непрямого антикоагулянтного действия.

Синтез эфиров **4a – б** и **5б** был осуществлен по реакции этерификации Вильямсона в присутствии карбоната калия в диметилформамиде (ДМФА) при температуре 100 – 110 °С (схема). В качестве исходного соединения использовали производные 7-(2-бромэтоксид)кумарина (**2a – б**), которые были получены при нуклеофильном замещении в присутствии карбоната калия в ацетоне [4].

Сложные эфиры **6a** и **6в** получены в ходе реакции хлорангидрида салициловой кислоты и ацетилсалициловой кислоты с варфарином в хлористом метиле в пиридине в качестве акцептора хлороводорода. При этом показано, что при гибридизации варфарина с ацетилсалициловой кислотой, кроме ожидаемого соединения, также образуется побочный продукт циклического сложного эфира **6в'**. Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Строение синтезированных соединений полностью идентифицировано по данным современных спектральных методов (ИК-, ЯМР-спектроскопии и ЭСИ-масс-спектрометрии).

В ИК-спектрах соединений **4a-б**, **5б**, **6a** и **6в** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний в области 1699 – 1749 см⁻¹, характерные для С=О сложных эфиров и α-пиранов, полосы поглощения валентных колебаний СН=СН связей в области 1604 – 1626 см⁻¹, С(=О)-О группы в сложных эфирах и α-пиранах в области 1126 – 1284 см⁻¹, а также полосы поглощения валентных колебаний С-О группы (“спиртовой углерод-кислород” связи) в сложных эфирах, α-пиранах, простых эфирах в области 1008 – 1089 см⁻¹.

В ПМР-спектрах **4a – б** и **5б** наблюдаются сигналы протонов СН₃ группы в области сильных полей в интервале 2,09 – 2,41 м.д., 4 протонов СН₂-СН₂ группы в интервале 4,26 – 4,58 м.д., характерный набор сигналов для кумаринового ядра и ароматического цикла в интервале 6,11 – 7,94 м.д.

В отличие от других соединений, в спектрах ПМР **6a**, **6в** и **6в'** наблюдаются дополнительные сигналы протонов варфарина и циклических гемикетальных изомеров варфарина: сигнал 2 протонов -СН₂- группы в положении Н-12 при 2,07 – 3,53 м.д., сигнал одного протона -СН- группы в положении Н-11 при 3,92 – 4,87 м.д. и сигналы протонов СН₃ группы в области сильных полей при 1,66 – 2,26 м.д.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры регистрировали на приборе “ФСМ-1201” в дисках с КВг.

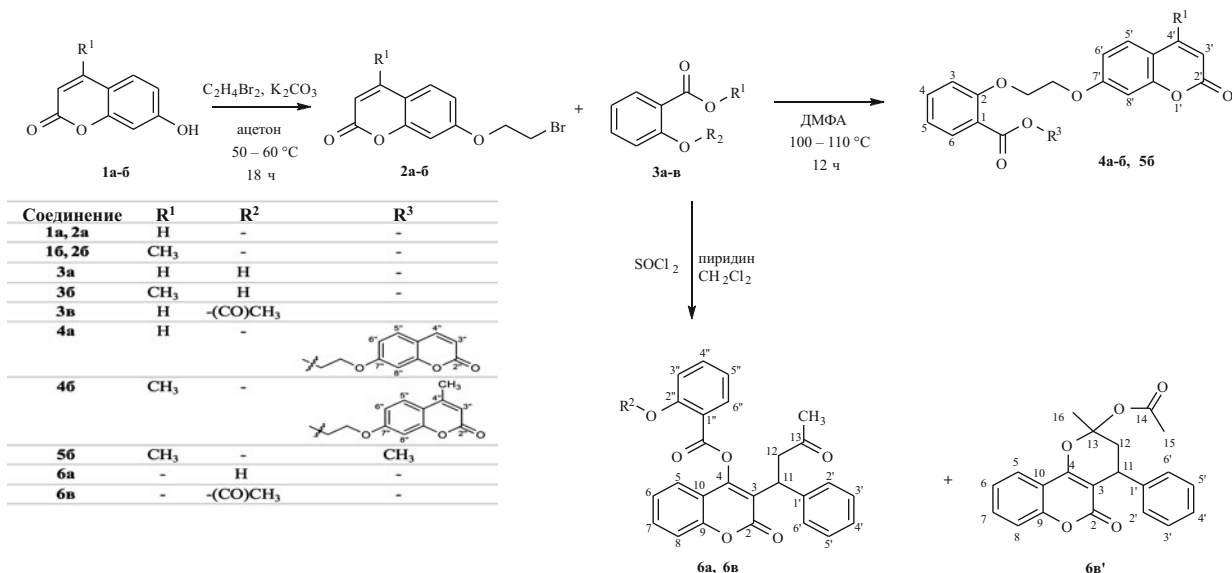


Схема. Синтез новых гибридных молекул производных фенолокислот кумарина.

ЯМР-спектры получены на спектрометре “Bruker” Avance III 400 МГц: ¹H ЯМР спектры регистрировали при рабочей частоте 400 МГц, а ¹³C ЯМР – при ~ 100 МГц. В качестве растворителей использованы ДМСО-d₆, CDCl₃; внутренний стандарт – тетраметилсилан (SiMe₄), δ-шкала порядка 0 – 15 м.д. и 0 – 250 м.д.

Температуру плавления исследуемых соединений определяли капиллярным методом на приборе МРА120 Automated Melting point Aparatus с диапазоном измерений в пределах от 20 до 400 °С с электрическим обогревом.

ЭСИ-масс-спектры сняты на приборе ESI-TOF MX 5311 — настольном времяпролетном масс-спектрометре MX5311.

ТСХ проводили на пластинках Сорбфил УФ-254 нм (Силикагель СТХ-1А) размером 5 × 15 см или Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck размером 10 × 20 см в системе растворителей бензол — этилацетат в соотношении (3:1).

Общая методика синтеза соединений 4а, б. В круглодонную колбу на 50 мл помещают 2,02 ммоль **2а** или **2б**, 0,14 г (1,01 ммоль) салициловой кислоты (**3а**), 1,0 г (7,25 ммоль) карбоната калия и добавляют 12,5 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают и постоянно перемешивают на магнитной мешалке при температуре 100 – 110 °С до полного исчезновения исходного вещества по ТСХ-контролю (около 12 ч). Затем реакционную массу вливают в 150 мл дистиллированной воды в стакане объемом 250 мл с работающей магнитной мешалкой. Осадок отфильтровывают и промывают 5 раз по 15 мл горячей водой и перекристаллизовывают из этилацетата.

[(7-Кумаринил)окси]этил-2-[[[(7-кумаринил)-окси]этокси]бензоата (4а). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3082,38 (сл., С-Н), 2928,07 (сл., CH₂), 1724,44 (оч.с, С=О сложного эфира), 1707,08 (оч.с, С=О α-пирона), 1612,56 (оч.с, СН=СН α-пирона), 1232,57 – 1126,48

(C(=O)-O), 1062,82 – 1049,32 (C-O). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 4,38 (м-комплекс, 8H, -CH₂-CH₂-), 6,23 (д, J 9,29 Гц, 2 H, H-3',3''), 6,86 (д, J 8,53 Гц, 4 H, H-6',6'',8',8''), 7,06 (т, J 7,03 Гц, 1 H, H-3), 7,22 (д, J 8,28 Гц, 1 H, H-5), 7,50 (д, J 8,03 Гц, 2 H, H-5',5''), 7,56 (т, J 7,53 Гц, 1 H, H-4), 7,70 (д, J 7,28 Гц, 1 H, H-6), 7,89 (д, J 9,03 Гц, 2 H, H-4',4''). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 63,33; 66,96; 67,59; 67,72; 101,5; 112,83; 112,86; 113,04; 114,54; 120,56; 121,12; 129,8; 131,56; 134,32; 144,54; 155,64; 157,93; 160,62; 161,69; 161,84; 166,34. ЭСИ-масс-спектр: m/z 515,215 ([M+H]⁺), 537,202 ([M+Na]⁺).

[[4-Метил-7-кумаринил)окси]этил-2-[[[(4-метил-7-кумаринил)окси]этокси]бензоата (4б). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3068,88 (ср, С-Н), 2930 (сл., CH₂), 1716,72 (оч.с., С=О сложного эфира), 1699,36 (оч.с., С=О α-пирона), 1612,56 (с., СН=СН α-пирона), 1284,65 – 1136,12 (C(=O)-O), 1076,33 (с, C-O). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 2,33 (д, J 1,25 Гц, 6 H, -2CH₃), 4,26 – 4,55 (м-комплекс, 8 H, -CH₂-CH₂-), 6,11 (д, J 2,76 Гц, 2 H, H-3',3''), 6,74 (т, J 2,51 Гц, 2 H, H-8',8''), 6,85 (д, J 8,78 Гц, 2 H, H-6',6''), 7,07 (т, J 7,53 Гц, 1 H, H-3), 7,22 (д, J 8,28 Гц, 1 H, H-5), 7,52 (д, J 8,78 Гц, 2 H, H-5',5''), 7,58 (м-комплекс, 1 H, H-4), 7,73 (дд, J 7,78, 1,76 Гц, 1 H, H-6). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 18,52; 63,43; 66,9; 67,47; 67,58; 101,2; 111,61; 112,82;

Таблица 1
Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	T _{пл} , °С	Молек. масса	Брутто-формула
4а	80,8	145 – 147	514,49	C ₂₉ H ₂₂ O ₉
4б	78,5	182 – 184	542,16	C ₃₁ H ₂₆ O ₉
5б	85,5	134 – 136	354,11	C ₂₀ H ₁₈ O ₆
6а	62,8	94 – 96	444,16	C ₂₇ H ₂₄ O ₆
6в	52,5	63 – 65	470,14	C ₂₈ H ₂₂ O ₇
6в'	28,6	166 – 168	350,12	C ₂₁ H ₁₈ O ₅

112,86; 113,41; 113,45; 114,32; 120,3; 121,09; 126,6; 131,74; 134,47; 153,7; 154,89; 157,94; 160,52; 161,55; 161,7; 166,65. ЭСИ-масс-спектр: m/z 543,194 ($[M+H]^+$), 565,191 ($[M+Na]^+$).

Метил-2-(2-((4-метилкумарин-7-ил)окси)этокси)-бензоат (5б). В круглодонную колбу на 50 мл помещают 0,50 г (1,76 ммоль) 7-(2-бромэтокси)-4-метилкумарина (2б), 0,5 мл (3,85 ммоль) метилсалицилата (3б), 1,0 г (7,25 ммоль) карбоната калия и прибавляют 30 мл ацетона. Реакционную смесь нагревают и постоянно перемешивают при температуре 50–60 °С до полного исчезновения исходного вещества по ТСХ-контролю (около 8 ч). Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают осадок. Фильтрат отгоняют в вакууме, добавляют 30 мл хлороформа и промывают 20 мл 10 % $NaHCO_3$ (2 раза) для полного удаления избытка метилсалицилата. Разделяют органический слой, водную фазу экстрагируют 2 раза по 20 мл хлороформом. Объединенный экстракт промывают водой 3 раза, подсушивают над Na_2SO_4 . Чистый продукт получают после отгонки растворителя и перекристаллизации осадка из этанола. ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3082,38 (сл., C-H), 2953,15 (сл., CH_2), 1734,08 (оч.с, C=O сложного эфира), 1720,58 (оч.с, C=O α -пирона), 1612,56 (с, $CH=CH$ α -пирона), 1248–1138,05 (C(=O)-O), 1076,33 (с, C-O). 1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$ - d_6 , δ , м.д.): 2,41 (с, 3 H, - OCH_3), 3,74 (с, 3 H, - CH_3), 4,39–4,48 (м-комплекс, 4 H, - CH_2-CH_2-), 6,20 (с, 1 H, H-3'), 6,97–7,09 (м-комплекс, 3 H, H-6', H-8', H-5), 7,22 (д, J 8,28 Гц, 1 H, H-5'), 7,51–7,57 (м-комплекс, 1 H, H-2), 7,62–7,71 (м-комплекс, 2 H, H-3,4). ^{13}C ЯМР-спектр ($CDCl_3$ - d_6 , δ , м.д.): 18,59; 52,25; 67,7; 67,91; 101,87; 111,72; 113; 113,77; 114,81; 121,19; 121,26; 126,97; 131,1; 133,93; 153,86; 155,18; 157,71; 160,6; 161,94; 166,62. ЭСИ-масс-спектр: m/z 355,133 ($[M+H]^+$), 378,126 ($[M+Na]^+$).

Общая методика синтеза соединений ба, бв и бв'.

В колбу помещают 5,0 ммоль салициловой кислоты (3а) или ацетилсалициловой кислоты (3в), 0,7 мл тио-

нилхлорида (10 ммоль) и присоединяют обратный холодильник. Смесь при перемешивании медленно нагревают до кипения и выдерживают при слабом кипении 3–4 ч до завершения реакции. Избыток $SOCl_2$ упаривают при пониженном давлении. К смеси 1,57 г (5,1 ммоль) варфарина, 1,20 мл (15,3 ммоль) пиридина в 20 мл метилена хлористого медленно прибавляют раствор хлорангидрида кислот в 15 мл метилена хлористого. Смесь перемешивают при 25 °С в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат промывают 5 % $NaOH$ (~3 раза), затем подкисляют 3 % раствором HCl . Разделяют органической слой, а водную фазу экстрагируют 2 раза по 20 мл метиленом хлористым. Объединенный экстракт промывают водой (~3 раза) и подсушивают над Na_2SO_4 безводным. Растворители упаривают. Чистый продукт получают с помощью хроматографии на колонке, заполненной силикагелем Л 100/160 μm , элюент — петролейный эфир (40–70 °С), затем смесь петролейный эфир — метилен хлористый (1:1) и (1:10) и перекристаллизация из этанола.

3-(3-Оксо-1-фенилбутил)-2H-хромен-4-ил 2-гидроксibenзоат (ба). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3454,05 (ср., -OH), 3063,09 (сл., C-H), 2922,28 (сл., CH_2), 1749,51 (с, C=O сложного эфира), 1724,44 (оч.с, C=O α -пирона), 1606,77 (с, $CH=CH$ α -пирона), 1234,5–1155,41 (C(=O)-O), 1062,82 (с, C-O). 1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2,11 (с, 3 H, CH_3), 3,37 (м-комплекс, 2 H, H-12), 4,73 (т, J 6,90 Гц, 1 H, H-11), 6,92 (т, J 7,15 Гц, 1 H, H-3''), 6,99 (д, J 8,03 Гц, 1 H), 7,17 (уш.с, 5 H, H-2'-6'), 7,32–7,72 (м-комплекс, 4 H), 7,88–8,02 (м-комплекс, 2 H), 8,35 (д, J 6,78 Гц, 1 H, H-6''), 10,16 (с, 1 H, -OH). ^{13}C ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.) 30,22; 36,69; 115,72; 116,66; 117,76; 119,63; 121,06; 121,62; 123,27; 124,52; 126,91; 127,2; 127,94; 128,48; 130,67; 132,1; 132,65; 135,96; 140,06; 150,98; 152,34; 160,49; 162,05; 168,82; 206,53. ЭСИ-масс-спектр: m/z 445,162 ($[M+H]^+$), 467,150 ($[M+Na]^+$).

3-(3-Оксо-1-фенилбутил)-2H-хромен-4-ил 2-ацетоксибензоат (бв). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3063,09 (сл., C-H), 2924,21 (ср., CH_2), 1751,44 (с, C=O сложного эфира), 1724,44 (оч.с, C=O α -пирона), 1604,84 (с, $CH=CH$ α -пирона), 1236,42–1161,2 (C(=O)-O), 1082,11–1016,53 (с, C-O). 1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2,13 (с, 3 H, CH_3), 2,19 (с, 3 H, CH_3COO-), 3,23–3,53 (м-комплекс, 2 H, - CH_2-), 4,74 (т, J 7,15 Гц, 1 H, -CH-), 7,14–7,26 (м-комплекс, 5 H, H-2'-6'), 7,38 (т, J 7,53 Гц, 1 H, H-7), 7,45 (дд, J 8,03, 3,76 Гц, 2 H, H-6,8), 7,51 (д, J 8,28 Гц, 1 H, H-5), 7,60 (т, J 7,65 Гц, 1 H, H-5''), 7,67 (т, J 8,03 Гц, 1 H, H-3''), 7,90 (т, J 7,28 Гц, 1 H, H-4''), 8,28 (д, J 7,53 Гц, 1 H, H-6''). ^{13}C ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.): 20,99; 25,37; 30,16; 36,96; 115,85; 116,65; 120,75; 121,65; 123,38; 124,55; 126,68; 126,95; 128,01; 128,54; 132,06; 132,6; 135,9; 140,31; 151,79; 152,37; 160,7; 161,33; 169,76; 206,61. ЭСИ-масс-спектр: m/z 471,155 ($[M+H]^+$), 493,144 ($[M+Na]^+$).

2-Метил-5-оксо-4-фенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]-хромен-2-ил ацетат (бв'). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}):

Таблица 2
Антикоагулянтная активность гибридных молекул производных фенолосилоксанов кумарина в тесте определения ПТВ у мышей

Соединение	Доза, мг/кг	ПТВ, с	МНО (INR)
DMCO/вода (группа контроля)		5,90 ± 0,60	
Варфарин (группа препарата сравнения)	5,0	7,97 ± 1,93*	1,35 ± 0,33
4а	8,3	10,88 ± 0,56* [#]	1,84 ± 0,10
4б	8,8	13,10 ± 3,56* ^{##}	2,22 ± 0,60
5б	5,7	8,44 ± 2,35**	1,43 ± 0,40
6а	7,2	9,36 ± 2,06*	1,59 ± 0,35
6в	7,6	9,68 ± 1,55*	1,64 ± 0,26
6в'	5,7	10,32 ± 1,32*	1,75 ± 0,22

В сравнении с контролем: * $p < 0,001$; ** $0,001 < p < 0,01$; в сравнении с варфарином: [#] $0,001 < p < 0,01$, ^{##} $0,01 < p < 0,05$.

3084,31 – 3055,38 (сл., С-Н), 2937,71 (сл., CH₂), 1739,87 (оч.с., С=О сложного эфира), 1710,93 (оч.с., С=О α-пирона), 1626,06 – 1608,7 (с, CH=CH α-пирона), 1288,5 – 1172,77 (C(=O)-O), 1089,83 – 1008,81 (C-O). ¹H ЯМР-спектр (DMCO-d₆, δ, м.д.): 1,94 (с, 3 H, -COOCH₃), 2,05 (с, 4 H, CH₃, H-12), 2,81 – 2,90 (м-комплекс, 1 H, H-12), 3,92 – 3,99 (м-комплекс, 1 H, H-11), 7,17 – 7,30 (м-комплекс, 5 H, H-2'-6'), 7,41 (т, J 8,28, 6,02 Гц, 2 H, H-6,8), 7,63 – 7,69 (м-комплекс, 1 H, H-7), 7,85 (дд, J 8,28, 1,51 Гц, 1 H, H-5). ¹³C ЯМР-спектр (DMCO-d₆, δ, м.д.): 22,13; 24,25; 34,9; 40,96; 102,97; 104,81; 115,1; 116,74; 123,09; 124,75; 126,73; 127,58; 128,83; 132,84; 143,32; 152,77; 157,78; 160,14; 169,04. ЭСИ-масс-спектр: *m/z* 351,144 [M+H]⁺, 373,133 ([M+Na]⁺).

Экспериментальная биологическая часть

Антикоагулянтную активность синтезированных соединений изучали на белых нелинейных половозрелых мышцах-самцах массой 18 – 20 г (по 6 животных на каждое тестируемое вещество), полученных из питомника “Рапполово” (ФГУП ПЛЖ “Рапполово” РАМН, Ленинградская область). Содержание животных и проведение исследования осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), а также “Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств” [5].

Мышей разделили на группы по 6 особей в каждой: 1 группа (контрольная) — интактные животные, получавшие очищенную воду с добавлением диметилсульфоксида (DMCO); 2 группа — мыши, получавшие препарат сравнения варфарин (Aldrich Chemical, США) в дозе 5 мг/кг; остальные группы — мыши, получавшие субстанции вновь синтезированных производных 2*H*-1-бензопиран-2-она соответственно. Расчет доз вводимых веществ осуществляли пересчетом по молярной эквивалентности дозе субстанции варфарина.

Субстанции и препарат сравнения вводили перорально, предварительно растворив в смесях DMCO и воды очищенной. Животные получали соответствующие вещества в течение 7 дней, после чего проводили забор крови из глазницы с определением тромбоцитов и дальнейшим двукратным центрифугированием (1000 и 3000 об/мин) с целью получения плазмы и отделения форменных элементов. Состояние животных оценивали визуально, отслеживали летальность в ходе эксперимента. Для оценки антикоагулянтной активности синтезированных соединений использовали готовые тест-системы к гемокоагулометру марки “Hemastat Duo Plus” (Human GmbH, Германия). Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, результаты считали достоверными при *p* < 0,05.

При введении мышам дозы варфарина, равной (5:70) · 11,8 = 0,84 мг/кг, пересчитанной с эффективной дозы человека (5 мг), где 70 — масса стандартного пациента в кг, а 11,8 — коэффициент пересчета дозы на мышей [5], изменений протромбинового времени (ПТВ) не наблюдалось, поэтому эффективную дозу варфарина для мышей пришлось титровать. Ранее нами проведено подобное исследование для крыс с титрованием дозы [6]. При проведении эксперимента на мышах проведено подобное титрование таким образом, чтобы протромбиновое время увеличивалось, однако не наблюдалась гибель животных в течение срока наблюдения. Следует учитывать, что варфарин является родентицидом, поэтому при проведении исследований рекомендуется проводить подбор эффективных и относительно безопасных доз. Увеличение дозы до 7 – 8 мг/кг вызывало гибель подопытных животных. Поэтому была выбрана доза в 5 мг/кг, а дозы испытуемых веществ пересчитаны эквивалентно варфарину.

По результатам исследований, представленных в табл. 2, установлено, что ПТВ всех синтезированных соединений, за исключением **5б** (величина ПТВ сопоставима с варфарином), оказалось выше ПТВ препарата сравнения — варфарина. При этом ПТВ больше всего увеличивали соединения **4а** – (10,88 ± 0,56) с и **4б** – (13,10 ± 3,56) с, примерно в 1,5 раза — активнее варфарина. Кроме того, в группе животных, получавших варфарин, **6а** и **6б**, в течение недели погибло 20 – 40 % крыс, у остальных отмечалась повышенная кровоточивость десен, кровь шла из носа и уха. Это свидетельствует о том, что при гибридизации варфарина с салициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой (аспирином) антикоагулянтная активность полученных гибридных молекул увеличивается, но применение их связано с повышенным риском геморрагических осложнений. Полученные данные полностью согласуются с результатами вычисления МНО (международное нормализованное отношение) или INR (табл. 2).

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что соединения **4а** и **4б** обладают наиболее выраженной антикоагулянтной активностью по сравнению с варфарином.

Преимуществами варфарина перед более современными и безопасными прямыми антикоагулянтами для перорального применения (ривароксабан, дабигатран этексилат и апиксабан) являются фармакоэкономическая доступность для пациента, с одной стороны, и более полный перечень показаний к применению, с другой. Так, показано, что варфарин приобретают 51 % покупателей, а прямые антикоагулянты — 49 % [7]. Поэтому варфарин остаётся востребованным и доступным препаратом, а его модификация, позволяющая увеличить активность с уменьшением токсичности, является актуальной задачей химии и фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. З. Абышев, Э. М. Агаев, Р. А. Абышев, *Природные и синтетические кумарины и флавоноиды*, Прима, Санкт-Петербург (2014), сс. 300 – 348.
2. A. Z. Abyshv and E. M. Agaev, *Azerbaijan Pharm. Pharmacother. J.*, **12**(1), 11 – 14 (2017).
3. А. З. Абышев, В. А. Гиндин, Э. В. Семенов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 27 – 30 (2006).
4. А. З. Абышев, И. К. Журкович, Д. Ю. Ивкин, К. Б. Нгуен, *Разработка и регистрация лек. средств*, **2**(19), 192 – 198 (2017).
5. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 453 – 477.
6. Д. Ю. Ивкин, А. В. Бурякина, И. Л. Степанова, А. С. Ивкина, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.*, **11**(1), 46 – 49 (2013).
7. В. С. Горбатенко, О. В. Шаталова, А. С. Маслаков, *Фармакоэкономика: теория и практика*, **4**(1), 205 (2016).

Поступила 05.10.17

SYNTHESIS AND *IN VIVO* EVALUATION OF NEW HYBRID MOLECULES OF PHENOLIC ACID COUMARIN DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICOAGULANTS OF INDIRECT ACTION

Nguyen Cong Bang*, and A. Z. Abyshv, D. Yu. Ivkin

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: nguencongbang@mail.ru

A series of new hybrid molecules of phenolic acid – coumarin derivatives were designed and synthesized. The structural features and physicochemical properties of synthesized compounds were determined by modern spectral methods (IR, NMR spectroscopy and ESI-mass spectrometry). The anticoagulant activity *in vivo* was studied by determining prothrombin time (PT). The most pronounced activity was observed for substances 4a (PT = 10.88 ± 0.56 sec) and 4b (13.10 ± 3.56 sec), which were comparable with the reference drug warfarin (7.97 ± 1.93 sec).

Keywords: phenolic acids; coumarins; anticoagulant activity; prothrombin time.