

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ИНГИБИТОРОВ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ

Клинцов Е.В.¹, Ковганко Н.Н.¹, Ковганко В.Н.², Кухта В.К.¹

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь;*

*²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,
Минск, Республика Беларусь*

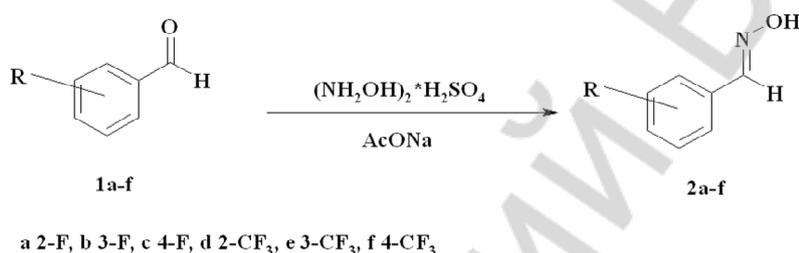
Реферат. Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся под действием фермента ксантиноксидаза в организме из пуриновых оснований. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровожда-

ющейся болью. Для лечения заболевания используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1, 3]. Основной проблемой при создании препаратов для лечения подагры является токсичность. Это и стимулирует постоянный поиск новых структур, способных эффективно ингибировать работу фермента ксантиноксидазы. Следует отметить, что в последнее время интерес к поиску новых соединений, способных эффективно ингибировать работу ксантиноксидазы, возрос [2–4, 6, 7]. Так, было показано, что соединения, содержащие полярные группировки в своей структуре, в частности эфиры оксимов, обладают большим потенциалом [2].

Summary. The ability of the compounds based on fluorinated benzaldoximes to inhibit the enzyme xanthine oxidase is studied. The best properties among of the synthesized compounds showed 2-oxime trifluoromethylbenzaldehyde.

Цель исследования — изучение влияния соединений, содержащих полярную оксимную группировку и атомы фтора в бензольном кольце, на работу фермента ксантиноксидаза.

Материалы и методы. Синтез целевых веществ, приведенных в таблице, осуществляли путем взаимодействия фторзамещенного бензальдегида с сульфатом гидроксилamina в присутствии ацетата натрия по приведенной схеме [5].



Контроль чистоты полученных соединений проводили с помощью пластин Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, УФ- и ЯМР-спектров. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37°C в условиях открытого воздуха при pH 7,4 (фосфатный буфер). Для того, чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную на спектрофотометрическом определении количества образовавшейся мочевой кислоты в УФ-области при 293 нм [6]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 μM), синтезированное вещество (5,3 μM) (раствор в ДМСО) и фермент. В качестве контроля использовали раствор ксантина и исследуемого вещества (для нивелирования поглощения при длине волны 293 нм). Стандартный образец представлял собой раствор в буфере ксантина (20 μM) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 μM.

Результаты и их обсуждение. Исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице.

Таблица — Ингибирующие свойства соединений

Соединение	% ингибирования при концентрации 5,3 μM
2a	1,4
2b	3,0
2c	10,1
2d	13,0
2e	Не активно*
2f	Не активно*
аллопуринол	92,2
Примечание — * — активность менее 0,5%.	

Из данных таблицы видно, что наиболее активным соединением оказалось вещество 2d, которое ингибировало фермент на 13,0% при концентрации 5,3 μM . В целом просматривается закономерность, что монофторзамещенные производные активнее соединений, содержащих трифторметильную группировку. Вероятно, высокая активность оксима 2-трифторметилбензальдегида среди исследованных соединений обусловлена близостью полярной трифторметильной группы к оксимной группировке, что способствует увеличению полярности в целом.

Заключение. Таким образом, синтезированные соединения на основе фторзамещенных производных бензальдоксима оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами.

Литература

1. Барскова, В.Г. Фебуксостат — новый препарат в терапии подагры / В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. — 2011. — № 2. — С. 52–58.
2. Antioxidant properties of flavone-6(4')-carboxaldehyde oxime ether derivatives / G. Ayhan-Kilcigi [et al.] // Arch. Pharm. Res. — 2004. — Vol. 27, № 6. — P. 610–614.
3. Borges, F. Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors / F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // Curr. Med. Chem. — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 195–217.
4. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar [et al.] // Expert Opin. Ther. Pat. — 2011. — Vol. 21, № 7. — P. 1071–1108.
5. Meng-Ting, H. Enantioselective synthesis of diaryl aziridines using tetrahydrothiophene-based chiral sulfides as organocatalysts / H. Meng-Ting, W. Hsin-Yi, C. Rong-Jie // Chem. Commun. — 2014. — Vol. 50, № 9. — P. 1101–1103.
6. Pacher, P. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol / P. Pacher, A. Nivorozhkin, C. Szabo // Pharm. Rev. — 2006. — Vol. 58, № 1. — P. 87–114.
7. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors / S. Wang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45, № 6. — P. 2663–2670.