

Е. В. Клинцов, Е.А.Курпик
ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ковганко Н.Н.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния соединений, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент в своей структуре, на активность фермента ксантиноксидаза.

Ключевые слова: 2-изоксазолин, пиразин, изоксазолон, пиразолон, ксантиноксидаза, ингибитор.

Е. V. Klintsou, E. A. Kurpik
XANTINOXIDASE INHIBITORS BASED ON FIVE HETEROCYCLIC
COMPOUNDS

Tutors: assistant professor N. N. Kauhanka

Department of biological chemistry

Belarussian State Medical University, Minsk

Resume. The article presents the results of studying the effect of compounds containing a five-membered heterocyclic fragment in its structure on the activity of the enzyme xanthine oxidase.

Keywords: 2-isoxazoline, pyrazine, isoxazoline, pyrazolone, xanthine oxidase, inhibitor.

Актуальность. Состояние, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови, называется подагрой. 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, сопровождающейся болью. Для лечения заболевания используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1,2]. 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]. Так, было показано, что производные 2-изоксазолина могут выступать в роли ингибиторов ксантиноксидазы [4].

Цель: поиск соединений, эффективно ингибирующих фермент ксантиноксидазу с целью дальнейшего использования в качестве противовоспалительных соединений.

Материалы и методы. 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 [4]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 мкМ), синтезированное вещество (5,3 мкМ) (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 мкМ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5 мкМ.

Результаты и их обсуждение исследованные вещества имели строение общей формулы, приведенной на рисунке 1.

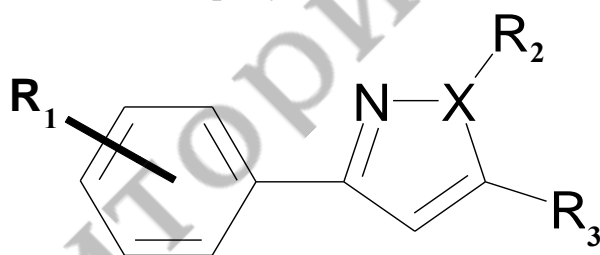


Рисунок 1 – Общая формула исследованных пятичленных гетероциклических соединений

Данные о влиянии различных заместителей на ингибирующие свойства приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующие свойства соединений

№	гетероцикл	X	R ₁	R ₂	R ₃	% ингибирования при 5 мкМ
1.	2-изоксазолин	O	4-BnO	-	CN	22,6
2.	пиразол	N	4-OH	H	C ₅ H ₁₁	2,1
3.	пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-4-F	87,0
4.	пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-3-F	82,4
5.	изоксазолон	O	3-F-4-Me	-	=O	4,5

6.	пурин (контроль)	аллопуринол	92,2
----	------------------	-------------	------

Из данных таблицы видно, что наиболее активными соединениями оказались производные пиразолона, активность которых была близка к аллопуринолу. Как следует из проведенных исследований, вещества, содержащие 2-изоксазолиновый, изоксазолоновый и пиразиновый циклы не проявили высокой ингибирующей активности. В целом просматривается закономерность, что на ингибирующие свойства оказывает полярность заместителей в структуре соединений: чем больше полярных группировок в молекуле, тем степень ингибирования больше. В тоже время, наличие в молекуле неполярных алкильных заместителей приводит к уменьшению активности.

Заключение. Гетероциклические соединения на основе пятичленных гетероциклов оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили нитрилы 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты и производные N-фенил замещенных пиразолонов.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 6 статей в сборниках материалов, 4 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра биологической химии УО БГМУ).

Литература

1. Барскова В.Г.Фебуксостат - новый препарат в терапии подагры / В.Г.Барскова, Е.В.Ильиных, Е.Л.Насонов // *Научно-практ. ревматология.* - 2011. - № 2. - С. 52-58.
2. 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.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar, D. Darpan, S. Sharma, et al. // *Expert Opin. Ther. Pat.* - 2011. - Vol. 21. - № 7. - P. 1071-1108.
4. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors / S. Wang, J. Yan, J. Wang, et al. // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 45. - № 6. - P. 2663-2670.