

Е. А. Курник, Е. В. Клинецов

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОНА И ИЗОКСАЗОЛОНА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА КСАНТИНОКСИДАЗА

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

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния производных пиразолон и изоксазолон на активность фермента ксантиноксидаза.

Ключевые слова: изоксазолон, пиразолон, ксантиноксидаза, ингибитор.

Resume. New results of pyrazolone and isoxazolone derivatives interaction on purine base exchange are given.

Keywords: isoxazolone, pyrazolone, xanthine oxidase, inhibitor.

Актуальность. Патологическое 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]. В настоящей работе изучено влияние неизвестных ранее производных изоксазолон и пиразолон на активность фермента ксантиноксидаза.

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

Задачи:

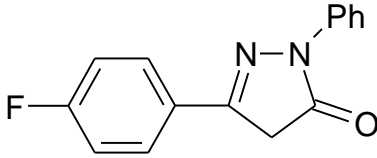
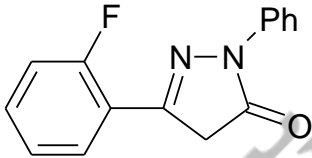
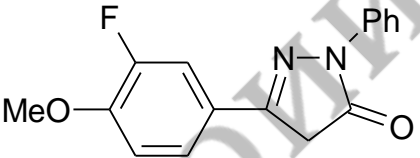
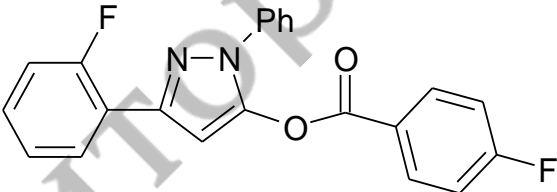
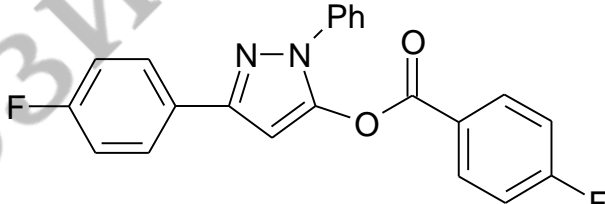
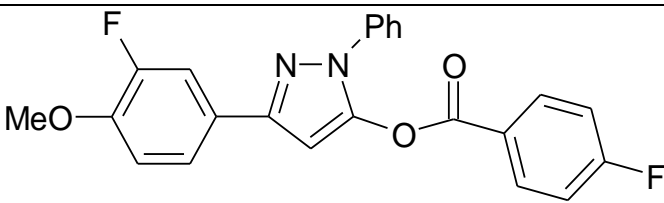
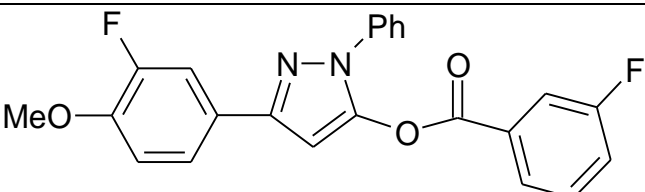
1. Определить ингибирующую способность производных пиразолон.
2. Определить ингибирующую способность производных изоксазолон.
3. Сравнить ингибирующую способность исследованных соединений.

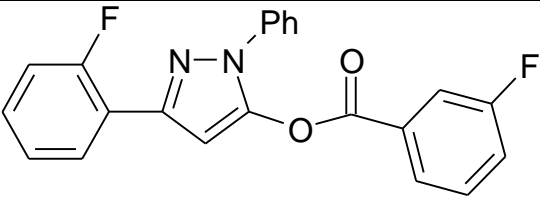
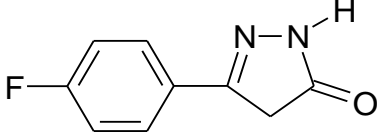
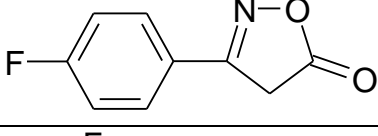
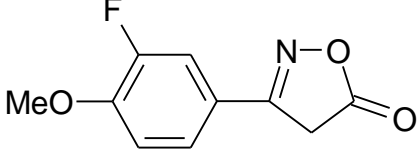
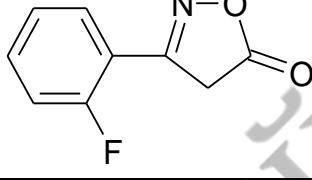
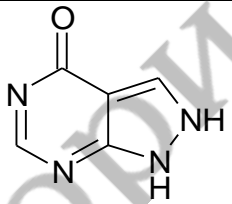
Материалы и методы исследований. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37°C в условиях открытого воздуха при pH 7.4 (фосфатный буфер). Для того, чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную 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 ка-

честве 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 μM .

Результаты и их обсуждение исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующие свойства соединений

Номер	Формула	% ингибирования при 5 μM
1		13,2
2		3,3
3		47,0
4		45,6
5		15,7
6		87,0
7		82,4

8		57,8
9		1,0
10		2,1
11		4,5
12		0,9
Аллопуринол		92,2

Из данных таблицы видно, что наиболее активным соединением оказалось вещества **6** и **7**, активность которых сравнима с используемым в настоящее время аллопуринолом. 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.

Выводы.

- 1 Замещение у атома азота водорода на фенильный заместитель у производных пиразолона приводит к существенному увеличению активности.
- 2 Двухкольчатые производные пиразолона и изоксазолонна обладают невысокой активностью в сравнении с трех- и четырехкольчатыми соединениями.
- 3 Наличие полярных заместителей (метоксигруппы и атома фтора) в положениях 3 и 4 арильного заместителя приводит к существенному улучшению ингибирующих свойств.

E.A. Kurpik, E. V. Klintsou
PYRAZOLONE AND ISOXAZOLONE DERIVATIVES

INTERACTION ON PURINE BASE EXCHANGE

Tutors: assistant professor N.N. Kauhanka

Department of biological chemistry

Belarussian State Medical University, Minsk

Литература

1. Барскова В. Г. Фебуксостат - новый препарат в терапии подагры [Текст] / 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 [Text] / F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // *Curr. Med. Chem.* - 2002. - Vol. 9. - № 2. - P. 195-217.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey [Text] / 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 [Text] / S.Wang, J. Yan, J. Wang, et al. // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 45. - № 6. - P. 2663-2670.