

ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Клинецов Е. В.¹, Куртик Е. А.¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

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

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

Ключевые слова: 2-изоксазолин, пиазин, изоксазолон, пиазолон, ксантиноксидаза, ингибитор.

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 работы — поиск соединений, эффективно ингибирующих фермент ксантиноксидазу, с целью дальнейшего использования в качестве противодагрических соединений.

Материалы и методы. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37 °С 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 мМ), синтезированное вещество (5,3 мМ) (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 мМ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли процент ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5 мМ.

Результаты и их обсуждение. Исследованные вещества имели строение общей формулы, приведенной на рисунке. Данные о влиянии различных заместителей на ингибирующие свойства приведены в таблице.

Из данных таблицы видно, что наиболее активными соединениями оказались производные пиазолон, активность которых была близка к аллопуринолу. Как следует из исследований, вещества, содержащие 2-изоксазолиновый, изоксазолоновый и пиазиновый 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 то же время наличие в молекуле неполярных алкильных заместителей приводит к уменьшению активности.

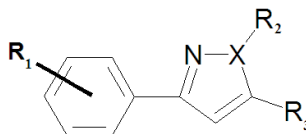


Рисунок — Общая формула исследованных пятичленных гетероциклических соединений

Таблица — Ингибирующие свойства соединений

Гетероцикл	X	R ₁	R ₂	R ₃	% ингибирования при 5 μM
2-изоксазолин	O	4-BnO	–	CN	22,6
Пиразол	N	4-OH	H	C ₅ H ₁₁	2,1
Пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-4-F	87,0
Пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-3-F	82,4
Изоксазолон	O	3-F-4-Me	–	=O	4,5
Пурин (контроль)	аллопуринол				92,2

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.

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. 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 [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 [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45, № 6. — P. 2663–2670.

XANTINOXIDASE INHIBITORS BASED ON NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Kauhanka N. N.¹, Kauhanka V. N.², Klintsou E. V.¹, Kurpik E. A.¹

¹*Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

²*Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

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

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