

*Ковганко Н.Н.<sup>1</sup>, Ковганко В.Н.<sup>2</sup>, Клинцов Е. В.<sup>1</sup>*

## **ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра биологической химии

<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,  
кафедра аналитической химии

*Актуальность.* 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, 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 [2,4,5]. Так, было показано, что производные 2-изоксазолина могут выступать в роли ингибиторов ксантиноксидазы [6].

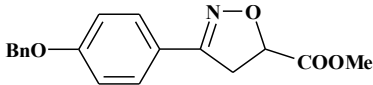
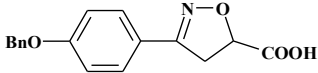
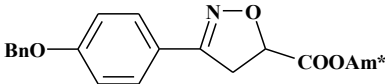
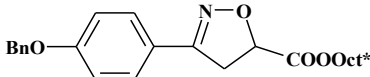
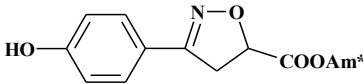
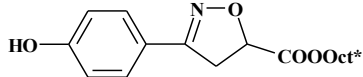
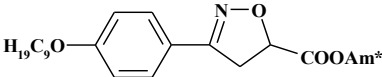
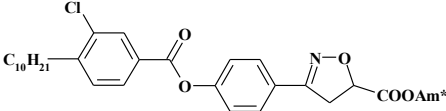
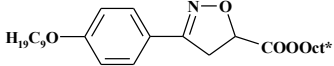
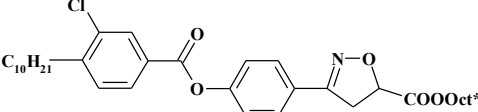
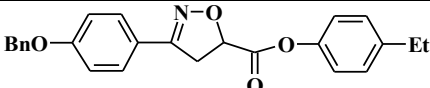
*Цель исследования:* изучить влияние соединений, содержащих 2-изоксазолиновый гетероцикл и являющихся структурными аналогами фебуксостата, на работу фермента ксантиноксидаза.

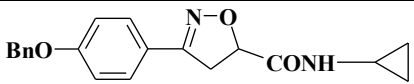
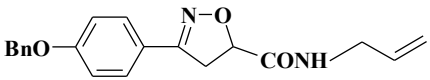
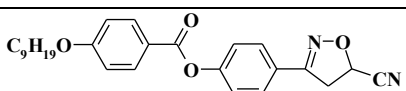
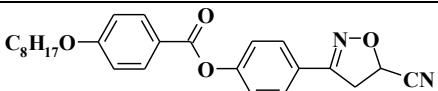
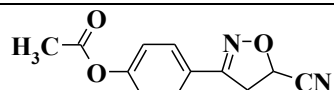
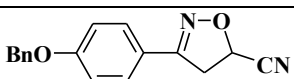
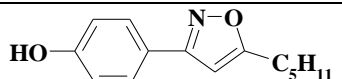
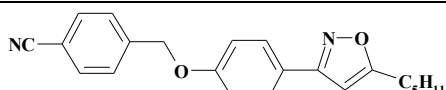
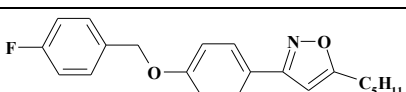
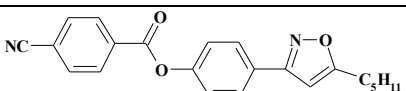
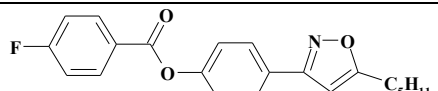
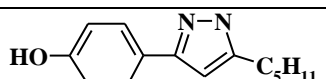
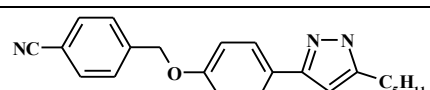
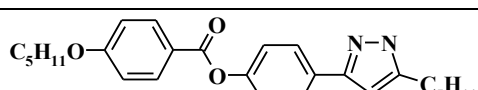
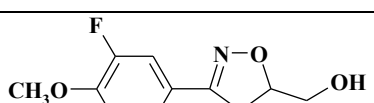
*Материалы и методы исследований.* Синтез целевых веществ, приведенных в таблице, осуществляли по описанным ранее методикам [3]. Контроль чистоты полученных соединений проводили с помощью пластин Kieselgel 60 F<sub>254</sub> фирмы Merck. Строение впервые синтезированных соединений **12**, **13** подтверждено 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 мкМ), синтезированное вещество (5,3 мкМ) (раствор в ДМСО) и фермент. В качестве контроля использовали раствор ксантина и исследуемого вещества (для

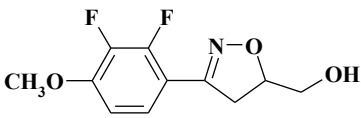
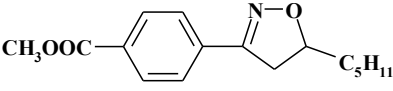
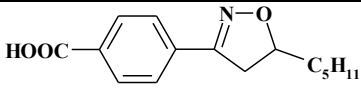
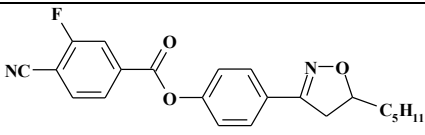
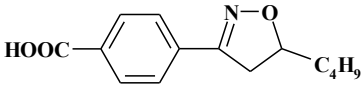
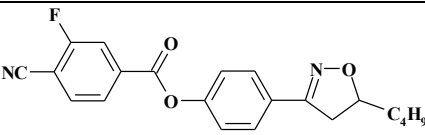
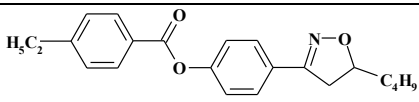
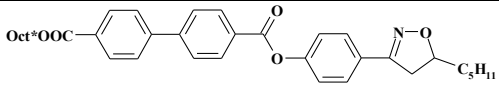
нивелирования поглощения при длине волны 293 нм). Стандартный образец представлял собой раствор в буфере ксантина (20  $\mu\text{M}$ ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3  $\mu\text{M}$ .

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

Таблица. Ингибирующие свойства соединений.

№	Соединение	% ингибирования при 5,3 $\mu\text{M}$
1.		9,5
2.		2,5
3.		Не активно*
4.		3,7
5.		3,2
6.		2,4
7.		5,4
8.		Не активно
9.		4,9
10.		Не активно
11.		1,1

12.		2,7
13.		5,2
14.		0,5
15.		Не активно
16.		0,5
17.		22,6
18.		Не активно
19.		Не активно
20.		1,3
21.		Не активно
22.		Не активно
23.		2,1
24.		2,0
25.		Не активно
26.		5,3

27.		6,1
28.		Не активно
29.		Не активно
30.		Не активно
31.		Не активно
32.		2,1
33.		Не активно
34.		Не активно
35.	аллопуринол	92,2

\* Активность менее 0.5%.

Из данных таблицы видно, что наиболее активным соединением оказалось вещество **17**, которое ингибировало фермент на 22,6% при концентрации 5,3  $\mu\text{M}$ . В целом просматривается закономерность, что бензильные производные обладают наибольшей способностью ингибировать работу фермента ксантиноксидаза. Также 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.* Таким образом, синтезированные гетероциклические соединения на основе 2-изоксазолина, изоксазола и пиразола оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили производные 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты.

*Указатель использованной литературы.*

1. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. **Фебуксостат - новый препарат в терапии подагры.** *Научно-практ. ревматология.* 2011. № 2. С. 52-58.
2. Borges F., Fernandes E., Roleira F. **Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors.** *Curr. Med. Chem.* 2002. Vol. 9. № 2. P. 195-217.
3. Kauhanka U.M., Kauhanka M.M. **Synthesis of new liquid crystalline isoxazole-, pyrazole- and 2-isoxazoline-containing compounds.** *Liquid Crystals.* 2006. Vol. 33. №1. P.121-127.
4. Kumar R., Darpan, Sharma S., Singh R. **Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey.** *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011. Vol. 21. № 7. P. 1071-1108.
5. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. **Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol.** *Pharm. Rev.* 2006. Vol. 58. №. 1. P. 87-114.
6. Wang S., Yan J., Wang J, Chen J., Zhang T., Zhao Y., Xue M. **Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors.** *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. № 6. P. 2663-2670.

## **Resume**

*Kauhanka N.N., Kauhanka V.N., Klintsou E. V.*

### **Xanthine oxidase inhibitors based on five-membered heterocyclic compounds.**

The ability of the compounds containing a five-membered heterocycles (2-isoxazoline, isoxazole, pyrazole) to inhibit the enzyme xanthine oxidase is studied.

Ковганко Н.Н – 1979 г.р., учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра биологической химии, 272-77-88, *KauhankaMM@bsmi.by*

Ковганко В.Н. – 1981 г.р., учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», кафедра аналитической химии.

Клинцов Е. В. - 1994 г.р., учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра биологической химии.