

ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛОНУ
ЯК ІНГІБІТОРІВ КСАНТИНОКСИДАЗИ*Бейко А. В.*, Булденко В. М., Качаєва М. В., Кобзар О. Л.

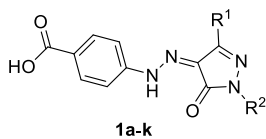
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України,

Київ, Україна

kobzar@bpci.kiev.ua

Відомо, що похідні піразолонів характеризуються широким спектром біологічної активності, виявляючи антиоксидантну, цитотоксичну, протимікробну і протитуберкульозну активності, а також здатність інгібувати деякі ензими. Ми припустили, що сполуки **1a-k**, що мають у своїй структурі залишок бензойної кислоти, з'єднаний гідразиніліденовим лінкером з фрагментом піразолону, можуть інгібувати ксантиноксидазу, подібно до карбоксильованих похідних ауронів і халконів, які раніше були описані як субмікромолярні інгібітори ксантиноксидази [1, 2]. Цей ензим відіграє важливу роль в метаболізмі пуринів, тому конструювання і пошук його інгібіторів є важливим для створення нових ліків проти гіперурикемії та інших захворювань.

Сполуки **1a-k**, що відрізняються природою замісників у піразолоновому циклі, було синтезовано реакцією діазонієвої солі, одержаної з *n*-амінобензойної кислоти, з піразолонами. Відповідні піразолони були синтезовані за реакцією Кнорра.



- | | |
|--|---|
| (a) R ¹ = Me, R ² = H | (g) R ¹ = 4-FC ₆ H ₄ , R ² = Ph |
| (b) R ¹ = Me, R ² = Me | (h) R ¹ = 4-ClC ₆ H ₄ , R ² = Ph |
| (c) R ¹ = Ph, R ² = Me | (i) R ¹ = 2-MeOC ₆ H ₄ , R ² = Ph |
| (d) R ¹ = Me, R ² = Ph | (j) R ¹ = , R ² = Ph |
| (e) R ¹ = CF ₃ , R ² = Ph | (k) R ¹ = , R ² = Ph |
| (f) R ¹ = Ph, R ² = Ph | |

Активність сполук **1a-k** як інгібіторів ксантиноксидази з коров'ячого молока описувалась значеннями IC₅₀ в мікромолярному і субмікромолярному діапазоні. Для оцінки специфічності інгібування ксантиноксидази похідними піразолону було використано системи з додаванням бичачого сироваткового альбуміну або твіну-80. За умов експерименту спостерігалось зниження інгібування ксантиноксидази. *In vitro* показано, що однією з причин такого ефекту може бути здатність сполук формувати комплекси з альбуміном.

Згідно результатів кінетичних досліджень, сполуки **1f** і **1k** виявились змішаними інгібіторами ксантиноксидази, що краще зв'язуються з вільним ензимом ніж з ензим-субстратним комплексом. Для встановлення способів зв'язування похідних піразолону в активному центрі ксантиноксидази було використано молекулярний докінг. Аналіз подальших розрахунків, проведених методом молекулярної динаміки, показав, що важливим елементом стабілізації ензим-інгібіторного комплексу є взаємодія карбоксильної групи з амінокислотним залишком Arg880.

Отримані результати складають підґрунтя біоорганічних досліджень карбоксильованих похідних піразолону, спрямованих на ксантиноксидазу як терапевтично важливу мішень.

1. Muzychka O.V., et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3606–3613.2. Kobzar O.L., et al., *Med. Chem. Res.* **2023**, 32, 1804.