

· 快递论文 ·

新型噻唑-肉桂酸杂合体的设计、合成及黄嘌呤氧化酶抑制活性

陈 赛^{1,2}, 李洪雷², 刘 娟², 李 飞^{1*}

(1. 南京医科大学 药学院, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学 康达学院, 江苏 连云港 222000)

摘要: 以乙酰乙酸乙酯和苯甲醛为原料, 经 5 步反应得到 14 个 2-取代肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸化合物, 其结构经 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 和 MS 确证。经初步体外黄嘌呤氧化酶抑制活性评价, 化合物 **5I** 表现出对黄嘌呤氧化酶有一定的抑制作用, 抑制率为 64.91%。

关键词: 痛风; 高尿酸血症; 黄嘌呤氧化酶; 噻唑环; 肉桂酸; 合成

中图分类号: 0625.52; 0626

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.20241

Design, Synthesis and Bioactivity Evaluation of New Thiazole-Cinnamic Acid Hybrids as Xanthine Oxidase Inhibitors

CHEN Sai^{1,2}, LI Hong-lei², LIU Juan², LI Fei^{1*}

(1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

2. Kangda College, Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, China)

Abstract: Fourteen 2-substituted cinnamido-4-methylthiazole-5-carboxylic acid compounds were obtained through 5 steps reaction by using ethyl acetoacetate and benzaldehyde as raw materials. The structures were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS. After preliminary evaluation of xanthine oxidase inhibitory activity in vitro, compound **5I** showed a certain inhibitory effect on xanthine oxidase, and the inhibition rate was 64.91%.

Keywords: gout; hyperuricemia; xanthine oxidase; thiazole; cinnamic acid; synthesis

痛风是由于长期体内尿酸过多导致的尿酸单钠晶体在关节沉积引起关节发炎的疾病^[1]。高尿酸血症是导致痛风的主要因素, 据不完全统计, 全世界高尿酸血症患者中大约有 5% ~ 12% 的病人会转化为痛风患者^[2]。并且随着经济社会的发展, 痛风的发病率也在逐渐上升, 而且发病年龄正在趋于年轻化^[3]。当关节处尿酸长时间处于高水平后, 尿酸会不断堆积, 形成结晶, 导致关节反复发炎疼痛甚至畸形。除此之外, 高尿酸血症还和代谢紊乱^[4]、糖尿病^[5]、慢性心力衰竭^[6]、

高血压、心血管疾病^[7]、肾疾病^[8]、动脉粥样硬化^[9]、痴呆^[10]等有关。

目前上市的治疗高尿酸血症的药物只有两类, 一类是: 促进尿酸排泄的药, 如: 苯溴马隆、丙磺舒等; 另一类是抑制尿酸生成药, 如别嘌醇、非布司他、托比司他等 (Chart 1)。目前对于非布司他结构修饰的方法主要有 3 类: 第一类是将五元噻唑环变成其他五元杂环如吡唑、咪唑、噻吩、三氮唑等^[11-12]; 第二类是将五元噻唑环变成其他六元杂环如吡啶、嘧啶等^[13-14]; 第三类是增加苯环

收稿日期: 2020-09-10; 修订日期: 2020-10-10

基金项目: 南京医科大学科技发展基金资助项目 (NMUB2019272); 南京医科大学康达学院科研基金资助项目 (KD2019KYJJZD002, KD2020KYJJZD002)

第一作者简介: 陈赛 (1992-), 男, 汉族, 江苏宿迁人, 硕士研究生, 主要从事抗痛风药物研究。E-mail: chensai45@njmu.edu.cn

通信联系人: 李飞, 教授, 博士生导师, E-mail: kldlf@njmu.edu.cn

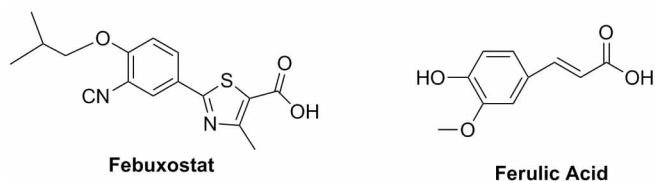


Chart 1

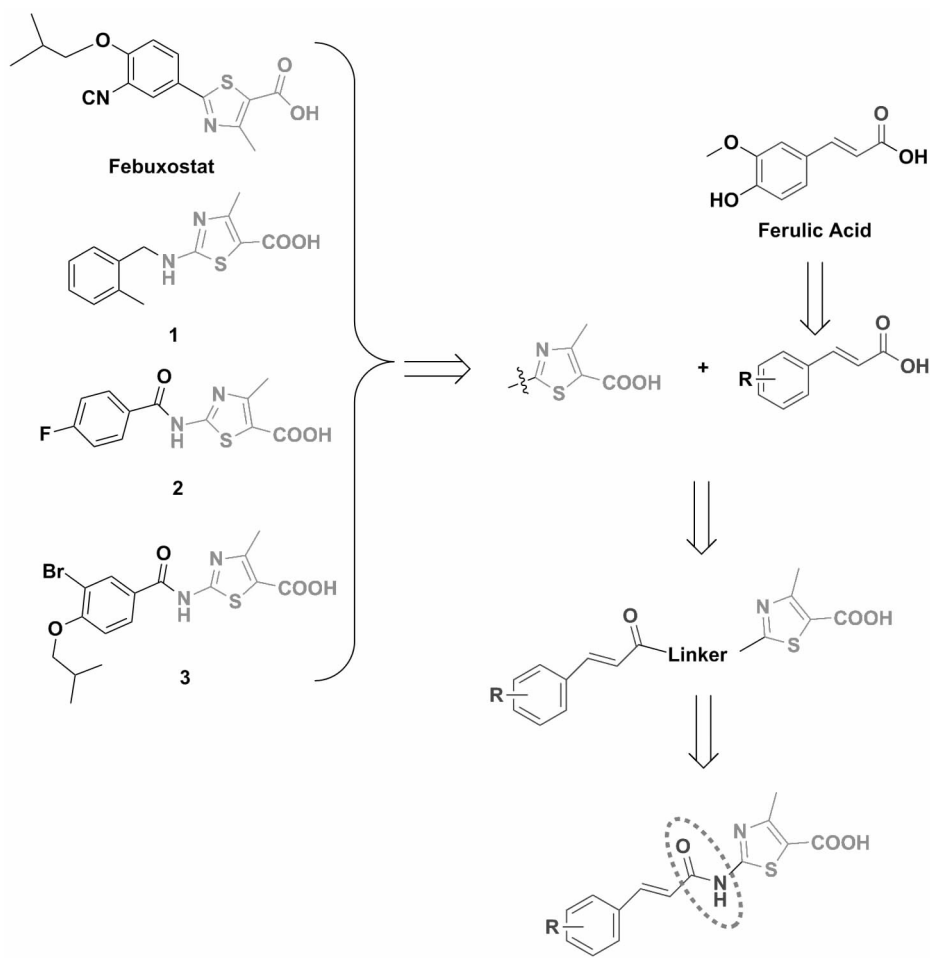


Chart 2

与杂环之间的连接键如用酰胺键、醚键连接,如化合物(**1~3**)等^[15-17](Chart 2)。结合非布司他的作用机制^[18]以及现有对非布司他结构修饰的方法,保留其整个噻唑环,在二位上引入氨基后与同样具有治疗高尿酸血症的阿魏酸类^[19]结构形成酰胺结构得到目标化合物(Scheme 1)。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

WRR 型熔点仪;Bruker ARX-300 型核磁共振仪(DMSO-*d*₆为溶剂,TMS 为内标);Agilent-1100 型质谱仪;N4S 型紫外可见分光光度计。

黄嘌呤氧化酶(西格玛奥德里奇公司);其余

所用试剂均为分析纯。

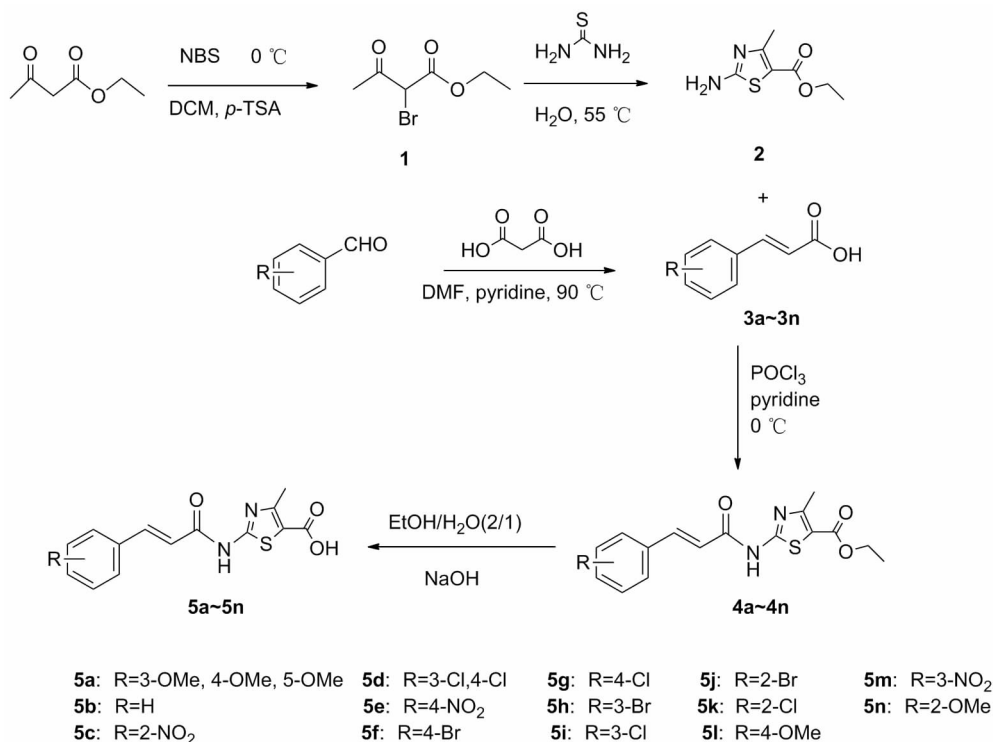
1.2 合成

(1) **1** 的合成^[20]

称取 *N*-溴代丁二酰亚胺 1.78 g(10 mmol)和对甲苯磺酸 10 mg 溶解于 30 mL 二氯甲烷中。在冰浴下,加入乙酰乙酸乙酯 1.3 g(10 mmol),反应 0.5 h(TLC 检测)。反应完成后,浓缩,得白色固体,100 mL 石油醚萃取,过滤,浓缩得无色黏稠状液体 1.7 g,收率 81 %。

(2) **2** 的合成^[21]

称取 2-溴乙酰乙酸乙酯 2.09 g(10 mmol)和



Scheme 1

硫脲 0.76 g (10 mmol) 溶解于 15.4 mL 水中, 55 °C 反应 4 h (TLC 检测)。反应结束后, 加水稀释, 氨水调节 pH 至有固体析出, 过滤, 干燥, 得白色固体 1.7 g, 收率 90%, m. p. 170 ~ 173 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.71 (s, NH₂), 4.14 (dd, *J* = 5.0 Hz, 10.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 5.0 Hz, 10.0 Hz, 3H)。

(3) 3a ~ 3n 的合成通法^[22]

称取取代苯甲醛 10 mmol 和丙二酸 3.12 g (30 mmol) 溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和 1 mL 吡啶的混合溶液中, 90 °C 反应 4 h (TLC 检测)。反应结束后, 加水 15 mL, 浓盐酸调节 pH 到 1, 冷却至 0 °C 后有白色固体析出, 过滤, 冷水洗涤两次, 烘干, 得目标产物, 收率 60% ~ 83%。

(4) 4a ~ 4n 的合成通法^[16]

称取取代肉桂酸 1 mmol 和 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 0.186 g (1 mmol) 溶解于 10 mL 吡啶中, 冰浴下加入三氯氧磷 0.5 mL 后继续搅拌 30 min, 恢复至室温, 继续反应 5 h (TLC 检测)。反应结束后, 加入 800 mL 冰水, 待冰完全融化后, 过滤, 得目标产物, 收率为 20% ~ 50%。

(5) 5a ~ 5n 的合成通法^[17]

称取 2-取代肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 0.2 mmol 溶解于 6 mL 混合溶剂中

(乙醇/水 = 2/1, *V/V*), 加入氢氧化钠 0.16 g (4 mmol), 55 °C 反应 2 h (TLC 检测)。反应结束后, 减压除去溶剂, 二氯甲烷萃取, 分离水层后过滤, 滤液用 1 M 的盐酸调节 pH 至 4, 有固体析出, 过滤, 即得目标产物。

3,4,5-三甲氧基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸 (**5a**): 棕色固体, 收率 77%, m. p. 255 ~ 258 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.54 (brs, COOH), 7.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (brs, NH), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.33, 164.11, 159.72, 156.06, 153.59, 143.78, 140.07, 130.20, 118.86, 116.11, 106.08, 60.62, 56.41, 17.41; MS (ESI) *m/z*: 379.1 [[*M* + *H*]⁺]。

肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸 (**5b**): 棕色固体, 收率 37%, m. p. 253 ~ 256 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.38 (brs, COOH), 7.78 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.9 Hz, 2H), 7.50 ~ 7.45 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.40 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.24, 164.11, 159.74, 156.04, 143.68, 134.61,

131.01, 129.57, 128.57, 119.54, 116.19, 17.41; MS(ESI) m/z : 289.1 {[M + H]⁺}。

2-硝基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5c**): 棕色固体, 收率 69%, m. p. 261 ~ 263 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.82 (brs, COOH), 8.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.44 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.05, 163.54, 159.51, 156.03, 148.73, 138.98, 134.61, 131.48, 130.10, 129.44, 125.35, 124.08, 116.49, 17.39; MS(ESI) m/z : 334.0 {[M + H]⁺}。

3,4-二氯肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5d**): 棕色固体, 收率 50%, m. p. 252 ~ 257 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.67 (brs, COOH), 7.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 ~ 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.40 (brs, NH), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.06, 163.83, 159.57, 155.90, 140.92, 135.49, 133.30, 131.71, 130.58, 128.02, 121.76, 119.60, 116.44, 17.47; MS(ESI) m/z : 357.0 {[M + H]⁺}。

4-硝基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5e**): 棕色固体, 收率 50%, m. p. 280 ~ 281 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.81 (brs, COOH), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.49 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.07, 163.65, 159.54, 156.34, 148.55, 141.09, 141.04, 129.64, 124.72, 123.66, 116.46, 17.40; MS(ESI) m/z : 334.0 {[M + H]⁺}。

4-溴肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5f**): 棕色固体, 收率 61%, m. p. 255 ~ 258 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.70 (brs, COOH), 7.75 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.64 (brs, NH), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.09, 159.67, 156.03, 143.09, 142.36, 133.90, 132.57, 130.46, 124.30, 120.34, 116.25,

17.40; MS(ESI) m/z : 367.0 {[M + H]⁺}。

4-氯肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5g**): 棕色固体, 收率 74%, m. p. 264 ~ 268 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.69 (brs, COOH), 7.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.46 (brs, NH), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.09, 164.06, 159.68, 156.03, 142.26, 135.45, 133.56, 130.25, 129.64, 120.28, 116.25, 17.40; MS(ESI) m/z : 323.0 {[M + H]⁺}。

3-溴肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5h**): 棕色固体, 收率 63%, m. p. 262 ~ 264 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.67 (brs, COOH), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.38 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.08, 163.92, 159.62, 156.04, 141.93, 137.15, 133.44, 131.65, 131.20, 127.22, 122.81, 121.20, 116.30, 17.40; MS(ESI) m/z : 367.0 {[M + H]⁺}。

3-氯肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5i**): 棕色固体, 收率 68%, m. p. 260 ~ 263 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.68 (brs, COOH), 7.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 ~ 7.60 (m, 1H), 7.53 ~ 7.49 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.40 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.08, 163.94, 159.62, 156.03, 142.00, 136.88, 134.25, 131.39, 130.54, 128.33, 126.85, 121.22, 116.30, 17.39; MS(ESI) m/z : 323.0 {[M + H]⁺}。

2-溴肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5j**): 棕色固体, 收率 81%, m. p. 254 ~ 256 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.78 (brs, COOH), 7.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.76 ~ 7.74 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 5.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.39 (brs, NH), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.07, 163.73, 159.58, 156.04, 141.19, 134.13, 133.87, 132.56, 128.98, 128.42, 125.17, 122.74, 116.43,

17.40; MS(ESI) m/z : 366.9 {[M + H]⁺}。

2-氯肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5k**): 棕色固体, 收率 33%, m. p. 254 ~ 256 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.79 (brs, COOH), 8.02(*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.78 ~ 7.74 (m, 1H), 7.60 ~ 7.57 (m, 1H), 7.50 ~ 7.46 (m, 1H), 6.95(*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.41 (brs, NH), 2.56(s, 3H); ¹³C NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.06, 163.80, 159.58, 156.04, 139.14, 138.55, 134.28, 132.39, 130.64, 128.43, 128.38, 122.66, 116.41, 17.40; MS (ESI) m/z : 323.0 {[M + H]⁺}。

4-甲氧基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5l**): 棕色固体, 收率 42%, m. p. 274 ~ 277 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.55 (brs, COOH), 7.73 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.61 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74(*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.40 (brs, NH), 2.55(s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.51, 164.15, 161.70, 159.89, 156.05, 143.53, 130.39, 127.21, 116.81, 116.02, 115.06, 55.85, 17.41; MS(ESI) m/z : 319.1 {[M + H]⁺}。

3-硝基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5m**): 棕色固体, 收率 65%, m. p. 268 ~ 271 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.73 (brs, COOH), 8.48 (*t*, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.10(*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91(*d*, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.77 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (*d*, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.59 (brs, NH), 2.56(s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.06, 163.76, 159.53, 156.05, 148.77, 141.17, 136.44, 134.58, 131.13, 125.11, 122.81, 122.42, 116.39, 17.39; MS (ESI) m/z : 334.0 {[M + H]⁺}。

2-甲氧基肉桂酰胺基-4-甲基噻唑-5-羧酸(**5n**): 棕色固体, 收率 53%, m. p. 271 ~ 273 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.64 (brs, COOH), 7.93 (*d*, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.47 ~ 7.42 (m, 1H), 7.13 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (*d*, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.57 (brs, NH), 2.55(s, 3H); ¹³C NMR (125

MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.72, 164.12, 159.84, 158.62, 156.04, 138.87, 132.52, 129.39, 122.96, 121.28, 120.02, 116.09, 112.37, 56.15, 17.42; MS (ESI) m/z : 319.1 {[M + H]⁺}。

2 结果与讨论

2.1 生物活性

黄嘌呤可以被黄嘌呤氧化酶催化产生尿酸, 而尿酸在 295 nm 处会有紫外吸收, 所以通过检查 295 nm 的吸收度值就可以算出尿酸的生成量。25 °C 下, 吸取磷酸盐缓冲液 3 mL, 100 μL 黄嘌呤氧化酶溶液和 50 μL 溶解在 DMSO 中的各种待测化合物(100 μg/mL), 孵育 10 min。然后向反应体系中加入配置好的黄嘌呤溶液 200 μL。最后在 292 nm 处记录吸光值, 记录 10 min, 计算单位时间内吸光度的变化^[23]。测试结果如下表:

表 1 目标化合物的抑制率	
Table 1 Inhibition rate of target compounds	
Comp	Inhibition/%
5a	61.40
5b	63.74
5c	61.99
5d	60.82
5e	64.33
5f	61.40
5g	60.78
5h	59.06
5i	59.79
5j	61.20
5k	60.57
5l	64.91
5m	59.93
5n	58.64
别嘌呤醇	98.8

2.2 分子对接

化合物 **5l** 与非索布坦在黄嘌呤氧化酶 (PDB: 1FIQ) 对接结果如图 1 所示: 化合物 **5l** 与非索布坦分子在黄嘌呤氧化酶的疏水口袋作用方向基本一致, 但是它们与氨基酸的结合情况有所

不同。其中化合物 **51** 化合物与氨基酸残基 Pro-400、Lys-256、Leu-257、Val-258、Val-259、Ile-264 和 Gly-260 产生相互作用。非布索坦与氨基酸残基 Leu-404、Gly-260、Ser-347、Val-259、Ala-346、Thr-262、Leu-257 和 Ile-353 产生相互作用。

共合成了 14 个化合物,但活性均低于阳性对照。结合活性测试结果和分子对接情况,原因可能有两点:一是合成的化合物数量太少,取代基的种类太少;二是苯环和噻唑环之间的连接链太长可能超过了黄嘌呤氧化酶的疏水空腔。

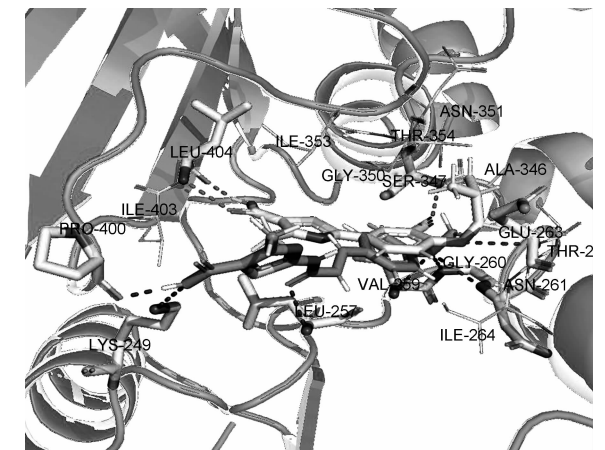


图 1 化合物 **51** 与非布司他活性位点重叠图

Figure 1 Overlapping diagram of active sites of compound **51** and febuxostat

3 结论

本文基于现有药物非布索坦和天然产物查尔酮、肉桂酸的结构特点,通过药物拼接原理,在非布索坦药效团噻唑环 2 位氨基上引入不同取代基的肉桂酸得到了肉桂酰胺类化合物共计 14 个,结构均经¹H-NMR、¹³C-NMR 和 MS 确证。对所合成的化合物进行了体外 XO 抑制活性测试,结果表明,多个化合物显示出一定的 XO 抑制活性,但活性均低于对照组临床药物别嘌醇,结合化合物结构,分析活性数据,初步构效关系分析,肉桂酸连接取代基活性 4 位 > 2 位 > 3 位。当向肉桂酸 4 位引入取代基甲氧基、硝基后,抑制率分别为 64.91 % 和 64.33 %。

参考文献

[1] 郭立新. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2011,**31**(04):271 – 273.

(GUO L X. Interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular disease [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2011, **31**(04):271 – 273.)

[2] CHOI H K, CURHAN G. Gout; Epidemiology and lifestyle choices [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2005, **17**(3):341 – 345.

[3] 杨俊兴. 痛风发生有年轻化趋势[J]. 中国商人, 2018, (04):120 – 121.

(YANG J X . The occurrence of gout has a younger trend [J]. Chinese Businessmen, 2018, (04):120 – 121 .)

[4] 宋理毅. 高尿酸血症与代谢综合征相关性的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2019, **44**(9):1134 – 1135.

(SONG L Y. Research progress on the correlation between hyperuricemia and metabolic syndrome [J]. Heilongjiang Medicine, 2019, **44**(9):1134 – 1135.)

[5] LI X, MENG X, GAO X C, *et al.* Elevated serum xanthine oxidase activity is associated with the development of type 2 diabetes: A prospective cohort study [J]. Diabetes care, 2018, **41**(4):884 – 890.

[6] 王传合, 于彤彤, 董媛媛, 等. 高尿酸血症与慢性心力衰竭的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, **23**(10):1043 – 1047.

(WANG C H, YU T T, DONG Y Y, *et al.* Correlation analysis between hyperuricemia and chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2015, **23**(10):1043 – 1047.)

[7] 王丹晨, 禹松林, 夏良裕, 等. 高尿酸血症与心血管疾病危险因素的相关性[J]. 临床检验杂志, 2020, **38**(05):384 – 386.

(WANG D C, YU S L, XIA L Y, *et al.* The correlation between hyperuricemia and cardiovascular disease risk factors [J]. Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, **38**(05):384 – 386.)

[8] AGARWAL A, BANERJEE A, BANERJEE C. Xanthine oxidoreductase: A journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling [J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2011, **31**(3):264 – 280.

[9] OLGA S, DMITRY Z, GALINA B. Coronary vessels atherosclerosis and gout [J]. Atherosclerosis, 2017, **263**:146 – 147.

[10] ENGEL B, GOMM W, BROICH K, *et al.* Hyperuricemia and dementia-a case-control study [J]. BMC neurology, 2018, **18**(1):131.

[11] CHEN S, ZHANG T, WANG J, *et al.* Synthesis and

- evaluation of 1-hydroxy/methoxy-4-methyl-2-phenyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid derivatives as non-purine xanthine oxidase inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **103**:343 – 353.
- [12] SHI A, WANG D, WANG H, *et al.* Synthesis and bioevaluation of 2-phenyl-5-methyl-2H-1, 2, 3-triazole-4-carboxylic acid/carbohydrazide derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors [J]. *RSC Advances*, 2016, **6**(115):114879 – 114888.
- [13] SHI A, ZHANG L, WANG H, *et al.* Design, synthesis and bioevaluation of 2-mercapto-6-phenylpyrimidine-4-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, **155**:590 – 595.
- [14] MAO Q, DAI X, XU G, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 2-(4-alkoxy-3-cyano) phenyl-6-oxo-1, 6-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors[J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2019, **181**:111558.
- [15] ALI M R, KUMAR S, AFZAL O, *et al.* Development of 2-(substituted benzylamino)-4-methyl-1, 3-thiazole-5-carboxylic acid derivatives as xanthine oxidase inhibitors and free radical scavengers[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2017, **87**(4):508 – 516.
- [16] ALI M R, KUMAR S, AFZAL O, *et al.* 2-Benzamido-4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives as potential xanthine oxidase inhibitors and free radical scavengers [J]. *Archiv der Pharmazie*, 2017, **350**:e1600313.
- [17] 张蕾, 严定安, 田金英, 等. 酰胺类黄嘌呤氧化酶抑制剂的设计合成及活性评价[J]. *药学学报*, 2017, **52**(06):952 – 958.
- (ZHANG L, YAN D A, TIAN J Y, *et al.* Design, synthesis and activity evaluation of amide xanthine oxidase inhibitors [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, **52**(06):952 – 958.)
- [18] 王春辉. 基于结构的黄嘌呤氧化酶抑制剂的设计、合成与筛选[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2006.
- (WANG C H. Design, synthesis and screening of structure-based xanthine oxidase inhibitors [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2006.)
- [19] NILE S H, KO E Y, KIM D H, *et al.* Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity[J]. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2016, **26**(1):50 – 55.
- [20] SRIVASTAVA A, JAIN N. Ethylacetoacetate tagged basic imidazolium salt; Multi-task in CuI nanoparticle catalyzed amination of aryl halides[J]. *Tetrahedron*, 2013, **69**(25):5092 – 5097.
- [21] ZHAO R, GOVE S, SUNDEEN J E, *et al.* ChemInform abstract; A new facile synthesis of 2-aminothiazole-5-carboxylates [J]. *Tetrahedron Letters*, 2001, **42**:2101 – 2102.
- [22] LI X, SHENG J, HUANG G, *et al.* Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **97**:32 – 41.
- [23] KONG L D, ZHANG Y, PAN X, *et al.* Inhibition of xanthine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranchetia chinensis*[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2000, **57**(3):500 – 505.