

Е. В. Клинцов, А. С. Камыш
**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНА, 2-ИЗОКСАЗОЛИНА
И ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ ОКСИМОВ
НА ОБМЕН ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ**

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 пиразина, 2-изоксазолина и замещенных ароматических оксимов на активность фермента ксантиноксидаза.*

***Ключевые слова:** 2-изоксазолин, пиразин, оксим, ксантиноксидаза, ингибитор.*

***Resume.** New results of pyrazine, 2-isoxazoline derivatives and substituted aromatic oximes interaction on purine base exchange are given.*

***Keywords:** 2-isoxazoline, pyrazine, oxime, xanthineoxidase, 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]. Также интерес представляют полупродукты синтеза 2-изоксазолинов – замещенные ароматические оксимы и соединения, содержащие фармакофорный гетероцикл – пиазин, в частности, производные пиазинкарбоновой кислоты [5].

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

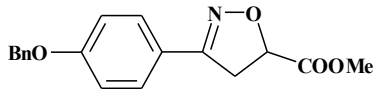
Задачи:

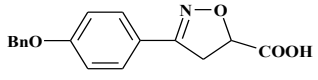
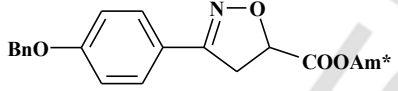
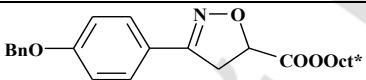
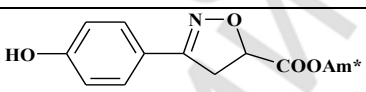
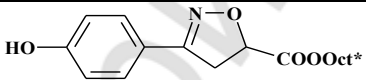
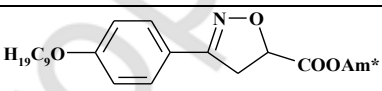
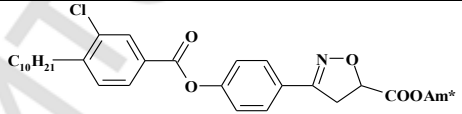
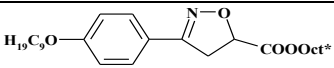
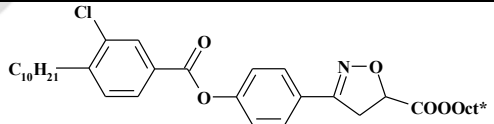
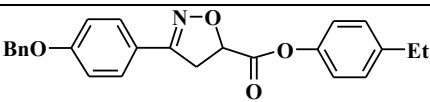
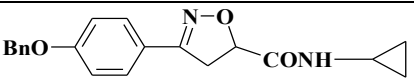
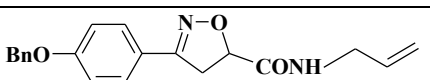
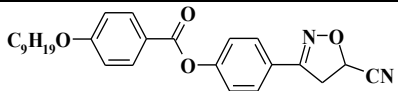
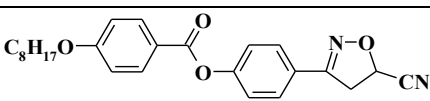
1. Определить ингибирующую способность производных пиазина.
2. Определить ингибирующую способность производных 2-изоксазолина.
3. Определить ингибирующую способность замещенных ароматических оксимов.
4. Сравнить ингибирующую способность исследованных соединений.

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 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 мкМ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 мкМ.

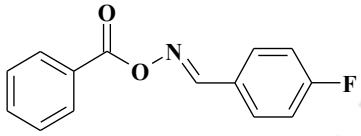
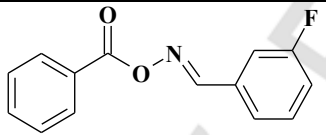
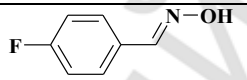
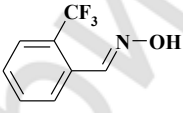
Результаты и их обсуждение исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующие свойства соединений

| № | Соединение | % ингибирования при 5,3 мкМ |
|----|---|-----------------------------|
| 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. | | 5,3 |
| 19. | | 6,1 |
| 20. | | Не активно |
| 21. | | Не активно |
| 22. | | Не активно |
| 23. | | Не активно |
| 24. | | 2,1 |
| 25. | | Не активно |
| 26. | | Не активно |
| 27. | | Трансформируется |

| | | |
|-----|---|------------------|
| 28. |  | Трансформируется |
| 29. |  | Трансформируется |
| 30. |  | 10,1 |
| 31. |  | 13,0 |
| 32. | 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 μM . В целом просматривается закономерность, что среди производных 2-изоксазолина 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. Следует отметить, что при исследовании ингибирующей способности производных пиразина оказалось, что данные вещества выступают субстратами фермента ксантиноксидаза. Согласно данным УФ-спектра, в отсутствие ксантина данные исходные вещества претерпевали каталитические превращения в новые продукты с максимумами поглощения около 295 нм. Дальнейшее добавление ксантина к продуктам реакции не приводило к ингибированию ферментативной активности.

Выводы:

1. Производные пиразинкарбоновой кислоты подвергаются каталитическому воздействию ксантиноксидазы и не могут выступать эффективными ингибиторами фермента ксантиноксидаза.

2. Гетероциклические соединения на основе 2-изоксазолина и замещенные ароматические оксимы оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами.

3. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили нитрилы 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты.

E. V. Klintsou, A. S. Kamysh

**PYRAZINE, 2-ISOXAZOLINE DERIVATIVES AND SUBSTITUTED
AROMATIC OXIMES INTERACTION ON PURINE BASE EXCHANGE**

Tutor 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.
5. The Effect of Neutral Oximes on the Reactivation of Human Acetylcholinesterase Inhibited with Paraoxon [Text] / T. S. Ribeiro, A. Prates, S. R. Alves, et al // *J. Braz. Chem. Soc.* - 2012. - Vol. 23. - № 7. - P. 1216-1225.