

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.

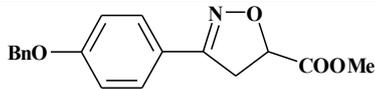
Задачи:

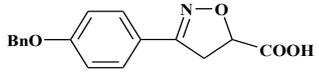
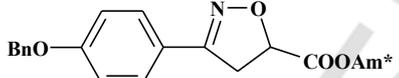
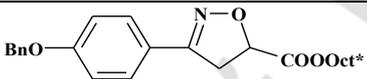
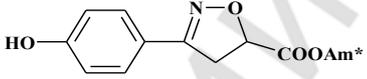
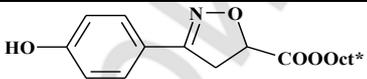
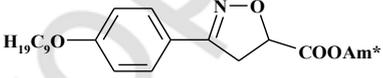
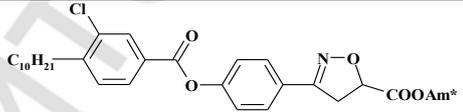
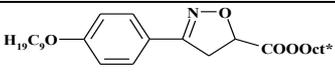
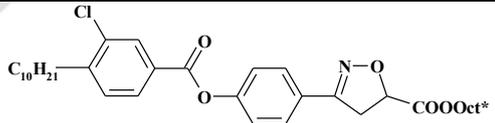
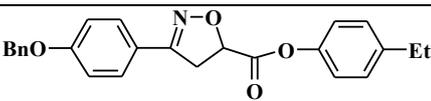
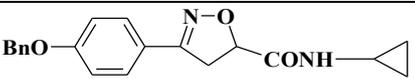
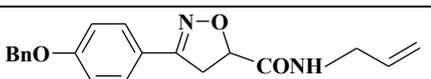
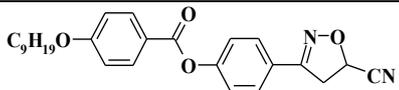
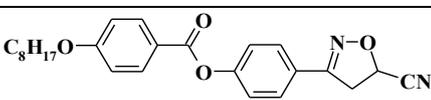
1. Определить ингибирующую способность производных пиазина.
2. Определить ингибирующую способность производных 2-изоксазолина.
3. Определить ингибирующую способность замещенных ароматических оксимов.
4. Сравнить ингибирующую способность исследованных соединений.

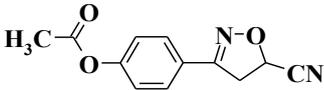
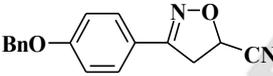
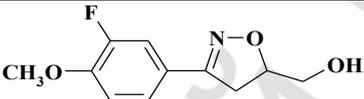
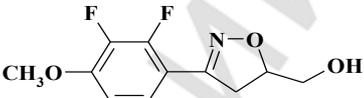
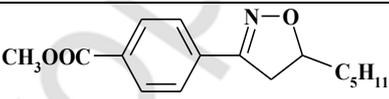
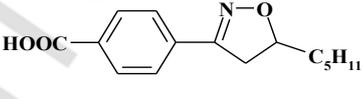
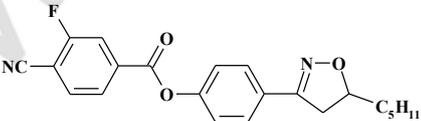
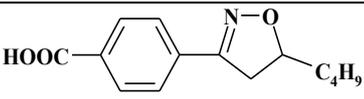
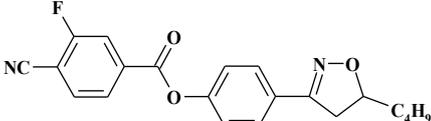
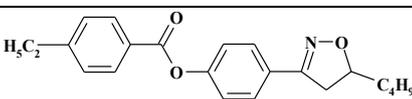
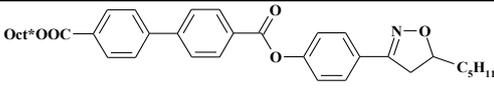
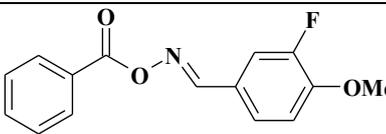
Материалы и методы исследований. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37°C в условиях открытого воздуха при pH 7.4 (фосфатный буфер). Для того, чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную 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.

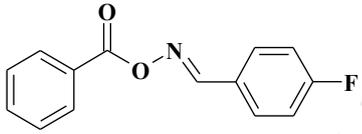
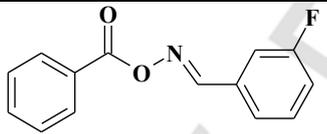
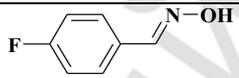
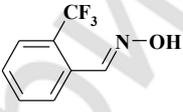
Результаты и их обсуждение исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице 1.

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.