

Derivati izoindolina, sinteza i biološka aktivnost.

DOI: 10.15255/KUI.2013.005

KUI-13/2014

Prispjelo 28. siječnja 2013.

Prihvaćeno 15. ožujka 2013.

II. Biološka aktivnost derivata izoindolina

I. Sović i G. Karminski-Zamola*

Zavod za Organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Derivati izoindolina pokazuju vrlo različita biološka djelovanja *in vitro*, a neki djeluju i u uvjetima *in vivo*. Stoga se može očekivati da će istraživanja u budućnosti dovesti i do učinkovitih lijekova za različite vrste bolesti. Pokazuju nesteroidnu protuupalnu aktivnost, antihipertenzivno djelovanje, anksiolitičko, antipsihotičko i antikonvulzivno djelovanje. Djeluju kao lokalni anestetici, vazodilatatori te se vežu na dopaminske i serotononske receptore. Ubrajaju se također u skupinu antidijabetika inhibirajući dipeptidil-peptidaze. Metalni kompleksi izoindolina i njegovih derivata djeluju poput enzima katalaze koji štiti stanice od štetnog djelovanja vodikova peroksida te djeluju i kao inhibitori protein-kinaza. Osim ostalih značajno je njihovo antitumorsko djelovanje na stanice leukemije, karcinoma debelog crijeva, epidermalnog karcinoma te karcinoma jajnika. Oni također inhibiraju enzime koji potiču rast tumorskih stanica kao što su histon deacetilaza te receptori tirozin-kinaze i krvožilnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF-R2).

Ključne riječi: *Biološko djelovanje izoindolina, antitumorsko djelovanje, inhibicija enzima*

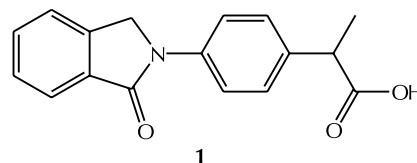
Uvod

Danas velik izazov za medicinsku kemiju predstavlja pronalazak novih heterocikličkih spojeva sa različitim farmakološkim djelovanjem i pronalaženje selektivnijih antitumorskih lijekova. U ovom radu dan je pregled sinteze i djelovanja derivata izoindolina s naglaskom na derivate izoindolina s antitumorskim djelovanjem. U literaturi je poznat velik broj heterocikličkih spojeva kojima je dokazana antitumorska aktivnost te se mnogi od njih upotrebljavaju u kliničkoj praksi. Problem koji je prisutan kod svih spojeva koji pokazuju antitumorsku aktivnost njihova je štetnost za zdrave stanice organizma. Cilj kojem se teži je prirediti supstancije koje će selektivno djelovati samo na tumorske stanice u organizmu, prepoznati ih i uništiti, dok će zdrave stanice ostati netaknute.

Biološko djelovanje derivata izoindolina

Derivati izoindolina pokazuju vrlo širok spektar farmakološkog djelovanja poput psihostimulativnog, protuupalnog, antifungalnog, antipiretskog i antitumorskog djelovanja.

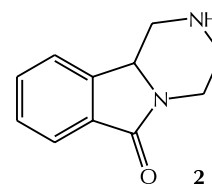
Tako je 70-ih godina prošlog stoljeća sintetiziran nesteroidni protuupalni lijek indoprofen **1** (slika 1),¹ koji je nakon desetak godina povučen iz upotrebe zbog nepoželjnih nuspojava. Međutim, novije istraživanje provedeno 2004. godine pokazalo je potencijalni terapijski učinak indoprofena **1** kod spinalne mišićne atrofije.



Slika 1 – Protuupalni lijek indoprofen **1**

Fig. 1 – Antiinflammatory drug indoprofen **1**

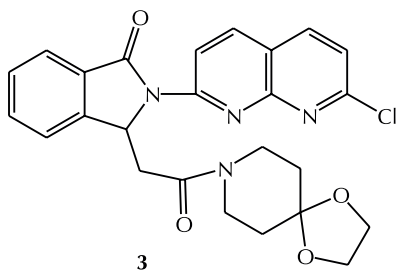
Ferland i sur.² priredili su 1985. godine 1,2,3,4-tetrahidropirazino[2,1-a]izoindol-6-on **2**, triciklički ketonski derivat izoindolina koji je pokazao antihipertenzivno djelovanje *in vivo* (slika 2).



Slika 2 – Triciklički keto derivat izoindolina **2**

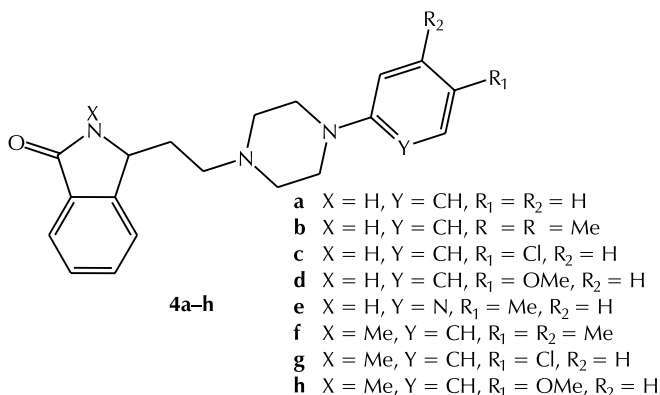
Fig. 2 – Tricyclic keto-derivative of isoindoline **2**

Linden i sur.³ opisali su 1997. godine derivat izoindolina pazinaklon **3** (DN-2327, slika 3) s anksiolitičkim, antiagresivnim i antikonvulzijskim djelovanjem. Istodobno pazinaklon **3** ne pokazuje sedativni učinak i znakove ovisnosti. U odnosu na poznate psihoaktivne lijekove benzodiazepinskog reda, pazinaklon ima veći afinitet prema GABA-receptorima u mozgu koji sudjeluju u inhibiciji neurotransmisije.



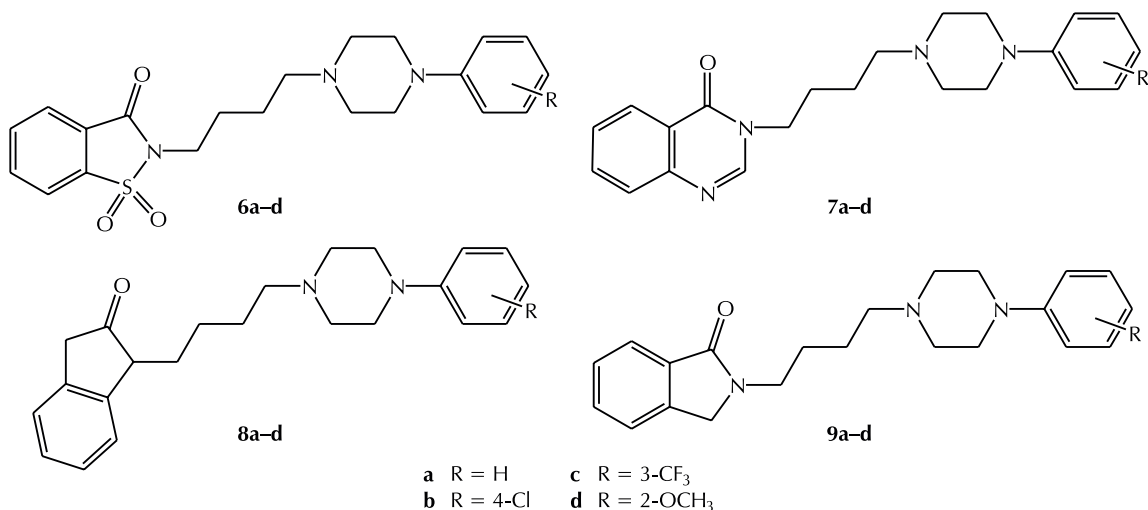
Slika 3 – Struktura DN-2327 **3**
Fig. 3 – Structure of DN-2327 **3**

Belliotti *i sur.*⁴ priredili su 1998. godine niz derivata izoindolina **4a–h** koji pokazuju antipsihotičko djelovanje (slika 4) i djeluju tako da se vežu na dopaminski receptor D₄. Poremećaji u funkciji dopaminergičkog sustava u organizmu uzrokuje različite neurološke i neuropsihijatrijske bolesti poput Parkinsonove bolesti, Tourettova sindroma i shizofrenije. Derivati koji imaju supstituiran položaj 3 i 4 fenilnog prstena (**4b,f**) pokazuju najveći afinitet prema dopaminskom receptoru D₄.



Slika 4 – Derivati izoindolina **4a–h** koji se vežu na dopaminski receptor D₄

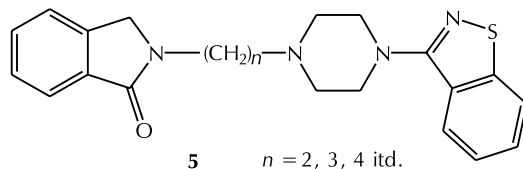
Fig. 4 – Isoindoline derivatives **4a–h** that bind to the dopamine D₄ receptor



Slika 6 – Strukture derivata izoindolina **6, 7, 8 i 9a–d**, potencijalnih liganada dopaminskih receptora

Fig. 6 – Structures of isoindoline derivatives **6, 7, 8 and 9a–d** having potential affinity for dopamine receptors

Norman *i sur.*⁵ sintetizirali su 1996. godine derivate izoindolina **5** vezane mostom na 4-(1,2-benzotiazol-3-il)-1-piperazinilsku jedinicu (slika 5). Prirednim spojevima ispitano je djelovanje na dopaminski receptor D₂ i serotoninске receptore 5-HT_{1a} i 5-HT₂. Najbolje djelovanje je pokazao derivat koji ima most s četiri metilenske skupine.

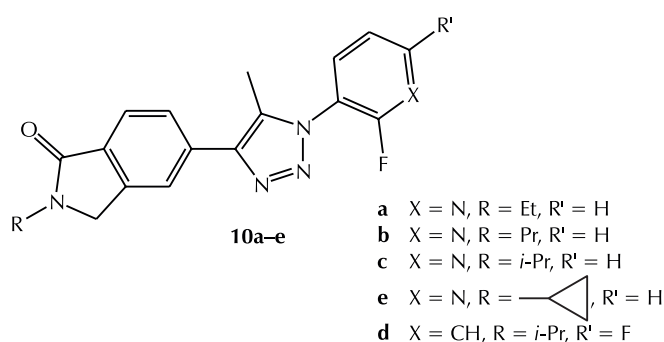


Slika 5 – Derivati izoindolina koji se vežu na dopaminske i serotoninске receptore

Fig. 5 – Isoindoline derivatives that bind to dopamine and serotonin receptors

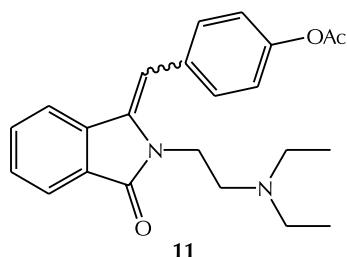
Awadallah *i sur.*⁶ priredili su niz derivata heterocikličkih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže cikliziranu amidnu skupinu: saharin (**6a–d**), 4-kinazolinon (**7a–d**), indolinon (**8a–d**) i izoindolinon (**9a–d**), kao potencijalne ligande dopaminskih receptora (slika 6). Na temelju ranijih rezultata heterocikličku i piperazinsku jezgru povezali su mostom od četiriju ugljikovih atoma. Most omogućuje stabilizaciju molekule intramolekulskom vodikovom vezom između protoniranog piperazinskog atoma dušika i karbonilne skupine, a ujedno zbog svoje fleksibilnosti optimira vezanje molekule na receptor. Rezultati ispitivanja afiniteta vezanja prirednih spojeva na dopaminske receptore pokazali su da se spojevi **6, 7 i 8a–d** vežu selektivno na receptor D₂, dok izoindolinonska serija spojeva pokazuje selektivnost prema dopaminskim receptorima D₅ (**9a,b**) i D₃ (**9c,d**).

Ito *i sur.*⁷ proučavali su antagoniste metabotropnog glutamatnog receptora (mGluR1) te su na temelju svojih prijašnjih istraživanja priredili niz potencijalnih antagonista iz reda izoindolinona **10a–e** (slika 7). Metabotropni receptori glutamata mete su lijekova kod liječenja različitih neuroloških i psihičkih poremećaja poput epilepsije, Parkinsonove bolesti, kognitivnih poremećaja, anksioznosti i shizofrenije.

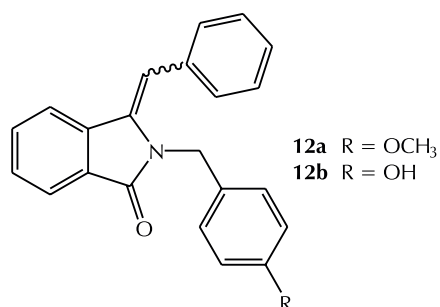
Slika 7 – Potencijalni antagonisti mGluR1 iz reda izoindolinona **10a-e**Fig. 7 – Isoindolinone derivatives **10a-e** as potential mGluR1 antagonists

Od priređenih spojeva najbolje djelovanje pokazali su *N*-izopropil-supstituirani derivat **10c**, *N*-ciklopropil-supstituirani derivat **10d** te derivat **10e**, u kojem je piridinska jezgra zamijenjena benzenskom. Ujedno su pokazali i poboljšani DMPK profil (eng. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*) *in vivo*. Djelovanje spoja **10e** ispitano je *in vivo* te se pokazalo da djeluje antipsihotično kod doze 1 mg kg⁻¹. Za ostale spojeve **10a-d** pronađeno je da zbog hidrofilnosti mogu biti potencijalni PET tragači kod ispitivanja farmakodinamike antagonista mGluR1.

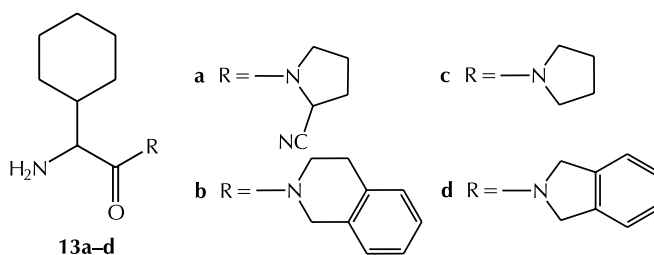
Patent laboratorija Baldacci⁸ opisuje strukturu derivata izoindolina **11** koji djeluje kao lokalni anestetik (slika 8). Derivat izoindolina **11** pokazuje bolje djelovanje u odnosu na prokain, lokalni anestetik slične strukture koji se upotrebljava u stomatologiji.

Slika 8 – Derivat izoindolina **11**, lokalni anestetik
Fig. 8 – Isoindoline derivative **11**, local anesthetic

Achinami i sur.⁹ priredili su 1991. godine slične derivate izoindolina (slika 9) koji imaju vazodilatatorsko djelovanje. Prethodno navedeni spoj **11** u organizmu blokira Na⁺-kanale te tako djeluje anestetički, dok spojevi **12a,b** inhibiraju K⁺-potaknutu koronarnu kontrakciju te tako djeluje vazodilatatorski.

Slika 9 – Strukture derivata izoindolina **12a-b** vazodilatatorskog djelovanjaFig. 9 – Structures of isoindoline derivatives **12a-b** as vasodilators

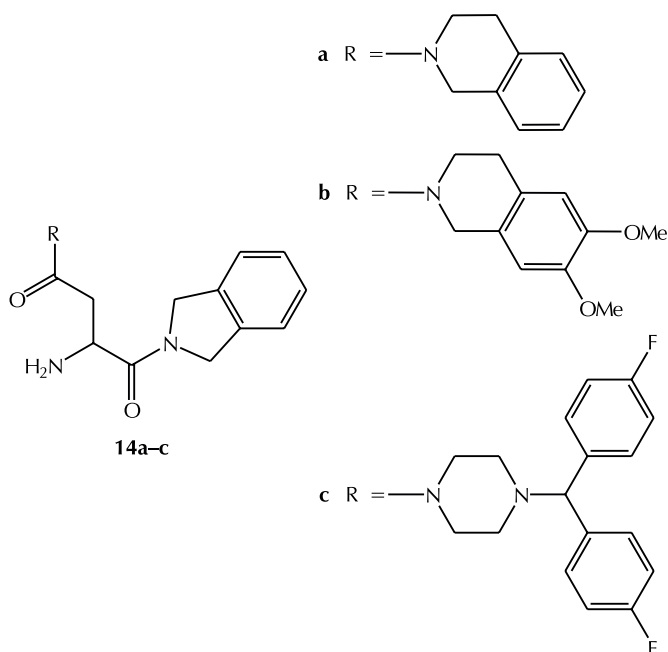
Jiaang i sur.¹⁰ priredili su niz spojeva **13a-d**, potencijalnih inhibitora prolinski selektivnih dipeptidil-peptidaza DPP 8, DPP-IV i DPP-II (slika 10). To je skupina filogenetski povezanih serin-proteaza koje sudjeluju u razgradnji dvaju hormona osjetljivih na inzulin. Dipeptidil-peptidaza IV najbolje je okarakteriziran DPP i meta je mnogih lijekova koji se upotrebljavaju u liječenju dijabetesa tipa II.



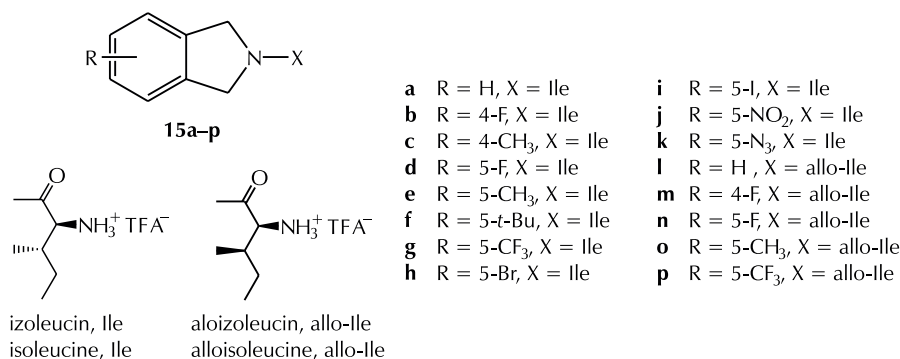
Slika 10 – Strukture potencijalnih inhibitora prolinski selektivnih dipeptidil peptidaza II, IV i 8

Fig. 10 – Structures of potential prolin-selective dipeptidyl peptidase II, IV and 8

Da bi se što bolje objasnio mehanizam djelovanja ostalih DPP-ova, potrebno je pronaći što selektivnije inhibitore. Priređenim spojevima ispitano je inhibitorsko djelovanje na DPP 8, DPP-IV i DPP-II te je utvrđeno da izoindolinski derivat **13d** pokazuje najbolju aktivnost i selektivnost prema DPP 8. Na temelju tog rezultata izoindolinski derivat je dalje modificiran u derivate **14a-c** (slika 11). Priređeni spoj **14c** je pokazao vrlo selektivno inhibitorsko djelovanje prema DPP 8 u odnosu na DPP-IV i DPP-II.

Slika 11 – Derivati izoindolina **14a-c** koji selektivno djeluju prema DPP 8Fig. 11 – Isoindoline derivatives **14a-c**, selective inhibitors of DPP 8

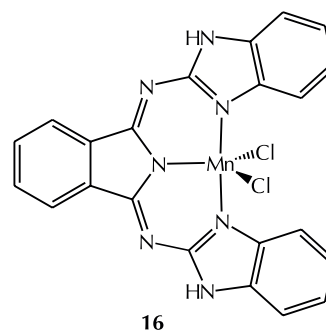
Područje istraživanja Van Goethema i sur.¹¹ također su spojevi koji inhibiraju dipeptidil peptidaze ponajprije dipeptidil peptidaze DPP 8 i DPP 9. Priredili su seriju supstituiranih izoindolina, analoga *N*-izoleucinil-izoindolina (slika 12). Priređenim spojevima ispitano je inhibitorsko djelovanje na

Slika 12 – Derivati izoindolina **15a-p** kao potencijalni inhibitori DPP 8 i 9Fig. 12 – Isoindoline derivatives **15a-p** as potential inhibitors of DPP 8 and 9

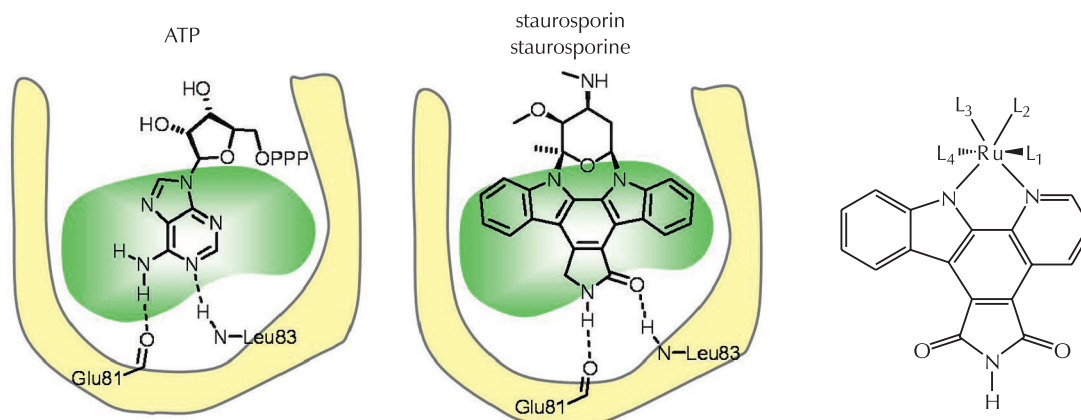
DPP 8, DPP 9, DPP-IV i DPP-II. Najpovoljniji omjer inhibicije i selektivnosti prema DPP 8/9 u odnosu na DPP-IV/II pokazao je spoj **15n**, *alo*-izoleucinski derivat izoindolina, gdje je benzenska jezgra u položaju 5 supstituirana atomom fluora.

Kaizer *i sur.*¹² priredili su mononuklearni kompleks mangana **16** s 1,3-bis(2'-benzimidazolilimino)izoindolinom kao tridentatnim ligandom (slika 13) te su pokazali da djeluje poput katalaze. Katalaze su enzimi koji štite stanice od štetnog djelovanja vodikova peroksida, koji nastaje u organizmu, tako da ga disproporcioniraju na molekule vode i kisika. Osim katalaza hemskog tipa postoje i katalaze koje imaju atom mangana kao metalno središte poput prirednog kompleksa **16**.

Kao što je ranije navedeno, Meggers *i sur.*¹³ proučavali su komplekse rutenija s izoindolinskim ligandom kao potencijalne inhibitore protein-kinaze. Na temelju saznanja o aktiv-

Slika 13 – Struktura kompleksa mangana **16** koji djeluje poput katalazaFig. 13 – Structure of manganese complex **16** with catalase-like activity

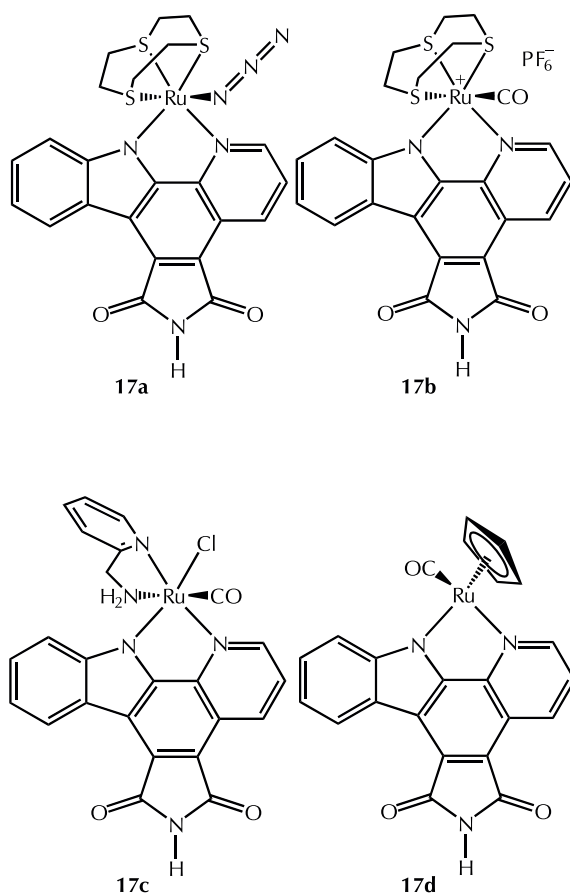
nosti i mehanizmu djelovanja prirodnog spoja staurosporina priredili su komplekse rutenija **17a-d** koji oponašaju njegovu strukturu (slike 14, 15).



Slika 14 – Prikaz vezanja ATP-a (lijevo) i staurosporina (sredina) na aktivno mjesto ciklin ovisne kinaze 2 (CDK2) te opći prikaz strukture prirednih kompleksa rutenija (desno)

Fig. 14 – Binding of ATP (left) and staurosporine (middle) to the ATP-binding site of cyclin dependent kinase 2 (CDK2) and general structure of ruthenium complexes (right)

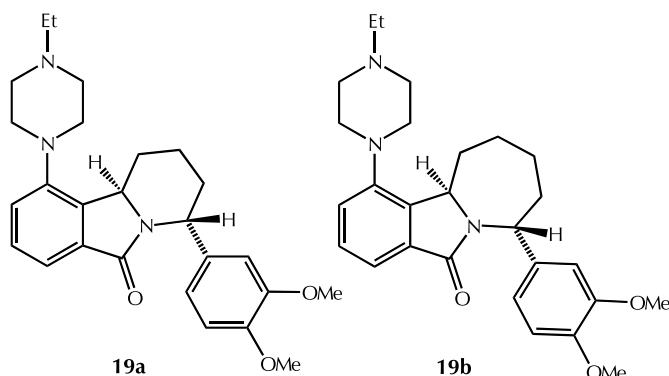
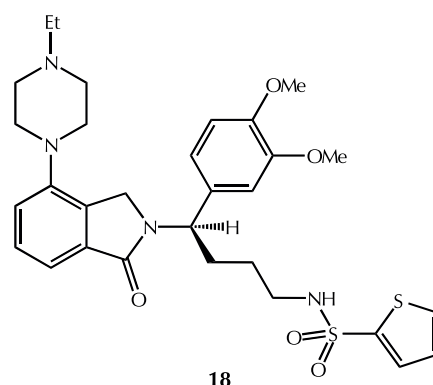
Staurosporin inhibira protein-kinazu tako da se veže na aktivno mjesto enzima umjesto ATP-a. Priredeni kompleksi prikazani na slici 15 pentacikličkim didentatnim ligandom oponašaju staurosporin, dok druga koordinacijska mjesta uvjetuju trodimenzijsku strukturu kompleksa. Na taj način se mogu prirediti spojevi koji su još selektivniji prema aktivnom mjestu točno određenih protein-kinaza. Prirednim spojevima ispitano je inhibitorsko djelovanje na protein kinaze GSK-3, Pim-1, MSK-1 i CDK-2 te se pokazalo da spoj **17b** selektivno djeluje kao inhibitor protein-kinaze Pim-1, dok spoj **17c** selektivno djeluje kao inhibitor protein-kinaze GSK-3.



Slika 15 – Strukture kompleksa rutenija **17a–d** koji imitiraju strukturu staurosporina

Fig. 15 – Structures of ruthenium complexes **17a–d** mimicking the structure of staurosporine

Luci i sur.^{14,15} u sklopu svojih istraživanja antagonista receptora cikličkih peptida urotenzin-II (U-II) priredili su potencijalne nepeptidne antagoniste koji u svojoj strukturi sadrže centralnu izoindolinonsku podjedinicu. Ciklički peptidi U-II i njihovi receptori su aktivni kod raznih kardiorrenalnih bolesti poput hipertenzije, zatajenja srca i kroničnog renalnog zatajenja. Ranije priredeni spoj **18** za koji su autori pokazali da se veže na receptor U-II bio je modelni spoj na temelju kojeg su priredili nove tricikličke derivate izoindolinona **19a** i **19b** (slika 16). Pokazali su da priredeni spojevi inhibiraju aktivnost U-II, s K_i vrijednostima od 6,3 odnosno 34 nmol dm^{-3} .

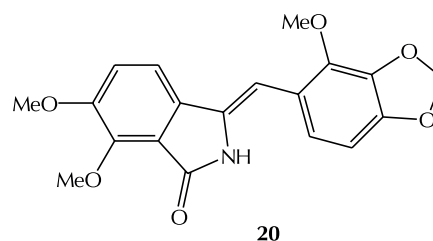


Slika 16 – Derivati izoindolina **18** i **19a–b** koji inhibiraju receptore urotenzin-II cikličkih peptida

Fig. 16 – Isoindoline derivatives **18** and **19a–b** as inhibitors of urotensin-II cyclic peptide receptors

Antitumorsko djelovanje derivata izoindolina

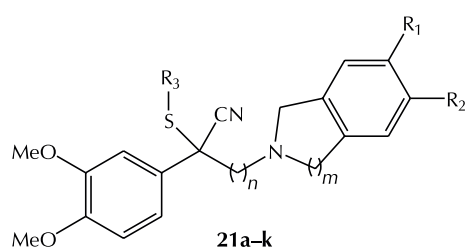
Fuska i sur.¹⁶ sintetizirali su derivate izoindolina i testirali njihovo citotoksično djelovanje na stanice leukemije P388. Najjače citotoksično djelovanje pokazao je spoj **20** prikazan na slici 17.



Slika 17 – Derivat izoindolina **20** koji djeluje citotoksično na stanice leukemije P388

Fig. 17 – Isoindoline derivative **20** that has a cytotoxic effect on leukemia P388 cells

Berger i sur.¹⁷ priredili su niz derivata izoindolina **21a–h** i izokinolina **21i–k** kao potencijalnih agensa koji poništavaju rezistentnost tumorskih stanica prema djelotvornim lijekovima (slika 18). Priredeni spojevi testirani su *in vitro* na stanice ljudskog karcinoma debelog crijeva koje su otporne na bisantren, a odabrani spojevi testirani su *in vivo* na stanice leukemije P388 otporne na vinkristin i stanice epidermalnog karcinoma. Istraživanja *in vitro* pokazala su da na stanice ljudskog karcinoma debelog crijeva najbolje djeluju spojevi **21d** i **21f** iz izoindolinskog reda. U ispitivanjima *in vivo*



a $R_1 = R_2 = R_3 = \text{OMe}$,
 $m = 1, n = 5$

b $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 5$

c $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 5$

d $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{cikloheksil}/\text{cyclohexyl}$,
 $m = 1, n = 5$

e $R_1 = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 5$

f $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 5$

g $R_1 = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Im}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 5$

h $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 1, n = 6$

i $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 2, n = 5$

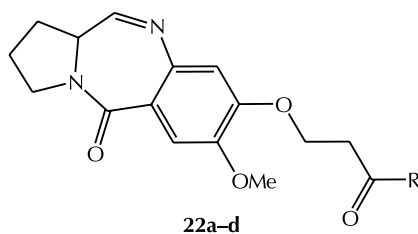
j $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 2, n = 6$

k $R_1 = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Im}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = p\text{-tolil}/p\text{-tolyl}$,
 $m = 2, n = 5$

Slika 18 – Derivati izoindolina **21a–h** i izokinolina **21i–k** s potencijalnim antitumorskim djelovanjem
F i g. 18 – Derivatives of isoindoline **21a–h** and isoquinolines **21i–k** with potential antitumor activity

izdvojena su dva spoja izokinolinskog reda, **21i** i **21k**, kao najaktivniji na obje ispitivane stanične linije.

Masterson i sur.¹⁸ sintetizirali su derivate pirol[2,1-c][1,4] benzodiazepina **22a–d** (slika 19) te ispitali njihovo citotoksično djelovanje na stanice karcinoma jajnika. Pokazalo se da izoindolinski derivat **22d** ima najjače citotoksično djelovanje te također pokazuje značajnu interakciju s molekulom DNA.



a $R = \text{—N—}$ (pyrrolidine ring)

c $R = \text{—N—}$ (piperidine ring)

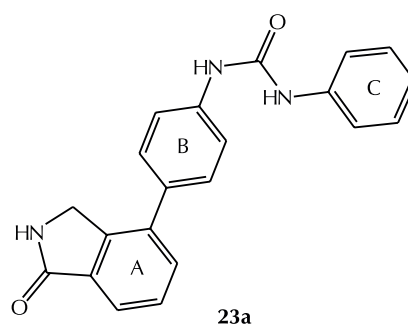
b $R = \text{—N—}$ (indoline ring)

d $R = \text{—N—}$ (indole ring)

Slika 19 – Derivati pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepina **22a–d** koji djeluju citotoksično na stanice karcinoma jajnika

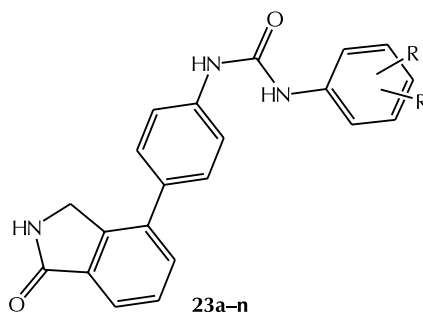
F i g. 19 – Derivatives of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine **22a–d** that are cytotoxic on ovarian cancer cell lines

Curtin i sur.¹⁹ priredili su niz derivata izoindolina kao potencijalnih inhibitora receptorskih tirozin-kinaza (RTK). Poznato je da prekomjerna aktivnost receptorskih tirozin-kinaza potiče rast, preživljavanje i metastaziranje tumorskih stanica i povezana je s progresijom mnogih ljudskih tumora. U svom radu autori su proučavali inhibitore KDR (transmembranski tirozin-kinazni receptor ili receptor VEGF 2), podskupine RTK koja utječe na funkciju krvožilnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF, eng. *vascular endothelial growth factor*), odgovornog za stvaranje novih krvnih žila koje opskrbljuju rastuća tumorska tkiva. Osnovna struktura **23a**, na kojoj su provedene različite modifikacije, prikazana je na slici 20.



Slika 20 – Prikaz strukture modelnog spoja **23a**
F i g. 20 – Structure of model compound **23a**

Sistematski je ispitan utjecaj različitih supstituenata na prstenovima A, B i C. Supstitucija na prstenovima A i B nije dala značajne rezultate, za razliku od supstitucije na prstenu C, gdje su priredeni derivati **23a–n** (slika 21) pokazali bolju aktivnost. Najbolje djelovanje pokazao je spoj **23e**, gdje je benzenski prsten u položaju 3 supstituiran skupinom $-\text{CF}_3$ ($\text{KDR IC}_{50} = 7 \text{ nmol dm}^{-3}$).



a $R = R' = \text{H}$

b $R = 3\text{-Me}, R' = \text{H}$

c $R = 2\text{-Me}, R' = \text{H}$

d $R = 4\text{-Me}, R' = \text{H}$

e $R = 3\text{-CF}_3, R' = \text{H}$

f $R = 4\text{-CF}_3, R' = \text{H}$

g $R = 3\text{-Cl}, R' = \text{H}$

h $R = 3\text{-Et}, R' = \text{H}$

i $R = 3\text{-F}, R' = \text{H}$

j $R = 3\text{-OMe}, R' = \text{H}$

k $R = 3\text{-CN}, R' = \text{H}$

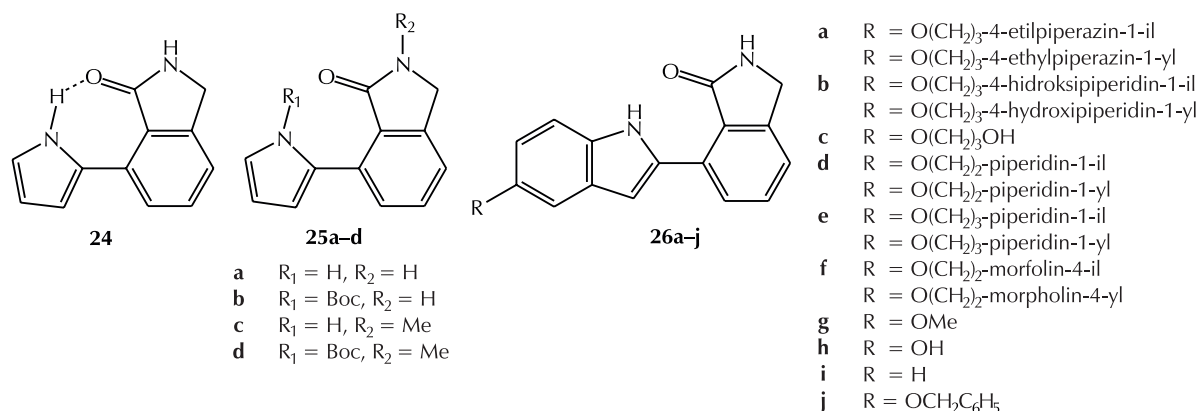
l $R = 3\text{-Me}, R' = 4\text{-Me}$

m $R = 3\text{-Me}, R' = 5\text{-Me}$

n $R = 3\text{-CF}_3, R' = 6\text{-F}$

Slika 21 – Derivati izoindolina **23a–n**, potencijalni inhibitori receptora tirozin kinaze

F i g. 21 – Isoindoline derivatives **23a–n** as potential receptor tyrosine kinase inhibitors



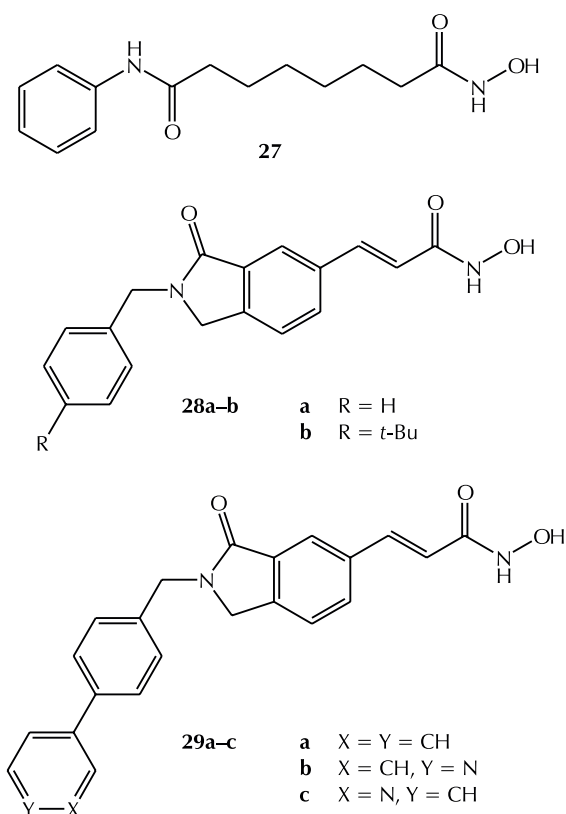
Analizirani su 3D-modeli interakcije inhibitora i KDR-a. Pretpostavljeno je da su inhibitor i KDR međusobno povezani vodikovim vezama između laktamske podjedinice inhibitora i amidne skupine proteina te karbamidske skupine inhibitora i glutamata proteina.

Predmet istraživanja *Hughesa i sur.*²⁰ također su male molekule kao potencijalni inhibitori receptora krvožilnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF-R2). Na temelju računalnih modela poznatih inhibitora receptora VEGF-R2 autori su predložili osnovnu strukturu **24** koju su dalje modificirali uvođenjem različitih supstituenta te su priredili derivate **25a-d** i **26a-j** (slika 22). U predloženoj strukturi **24** dolazi do stvaranja intramolekularne vodikove veze između karbonilnog kisika izoindolinskog prstena i protona vezanog na dušik pirolne jezgre, te se na taj način stabilizira planarna konformacija molekule. Takva rigidna struktura omogućuje vezanje molekule u aktivno mjesto protein-kinaze odnosno VEGF-R2.

Zamjena pirolne jezgre indolnom, spojevi **26a-j**, dala je za jedan red veličine bolje rezultate inhibicije VEGF-R2. Također se pokazalo da priređeni spojevi inhibiraju Aurora-A kinazu, koja pripada skupini serin/treonin kinaza i ima važnu ulogu u progresiji mitoze. Aktivnost spoja **26d** testirana je *in vivo* na sposobnost supresije rasta tumorskih stanica stanične linije A375 na miševima te je određeno da u dozi 100 mg kg⁻¹ inhibira rast tumorskih stanica za 46 %. Autori su ispitali i potencijalni način vezanja inhibitora molekularnim modeliranjem primjenjujući poznatu kristalnu strukturu ljudske kinaze Aurora A, iz čega se može pretpostaviti da se inhibitor veže na aktivno mjesto kinaze tvoreći vodikove veze između protona vezanih na atome dušika izoindolina i indola te bočnih lanaca Glu211 i Ala213 kinaze.

*Lee i sur.*²¹ su u svojem radu priredili derivate izoindolina i pokazali da oni inhibiraju aktivnost histon-deacetilaza (HDAC) koje sudjeluju u inhibiciji transkripcije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da inhibicija aktivnosti HDAC inhibira ekspresiju određenih gena te uzrokuje antiproliferativni odnosno antitumorski efekt. U kliničkoj praksi se upotrebljava inhibitor HDAC vorinostat registriran pod imenom Zolinza (**27**, slika 23) za liječenje uznapredovalog limfoma T-stanica. Autori su na temelju strukture vorinostata **27** priredili niz derivata iz reda izoindolina **28a,b** i **29a-c**. Ispitivanje

inhibicije aktivnosti HDAC pokazalo je da svi priređeni spojevi, osim spoja **29b**, djeluju bolje od vorinostata **27**. Najjaču inhibiciju pokazao je spoj **29c** (HDAC1 IC₅₀ (**29c**) = 96 ± 6 nmol dm⁻³, IC₅₀ (**27**) = 290 ± 50 nmol dm⁻³; HDAC4 IC₅₀ (**29c**) = 56 ± 7 nmol dm⁻³, IC₅₀ (**27**) = 340 ± 30 nmol dm⁻³). Zanimljivo je da spoj **29b**, gdje se atom dušika piridinskog prstena nalazi u para položaju, uopće ne pokazuje djelovanje. Autori su također ispitali antiproliferativno djelovanje spojeva **29a** i **29c** na staničnu liniju ljudskog tumora gušterače, te se spoj **29c** pokazao kao najbolji kandidat za daljnji razvoj.



Slika 23 – Struktura vorinostata **27** i derivata izoindolina **28a-b** i **29a-c** koji inhibiraju aktivnost histon deacetilaza (HDAC)

Fig. 23 – Structure of vorinostat **27** and isoindoline derivatives **28a-b** and **29a-c** that inhibit histone deacetylase (HDAC) activity

Zaključak

Znanstvena istraživanja su pokazala da mnogi derivati izoindolina imaju vrlo različita biološka djelovanja *in vitro*, a neki djeluju i u uvjetima *in vivo*. Stoga se može očekivati da će istraživanja u budućnosti dovesti i do učinkovitih lijekova. Derivati izoindolina pokazuju nesteroidnu antiupalnu aktivnost, antihipertenzivno djelovanje, anksiolitičko, antipsihotičko i antikongulzivno djelovanje. Djeluju kao lokalni anestetici, vazodilatatori te se vežu na dopaminske i serotoninске receptore. Ubrajaju se također u skupinu antidiabetika inhibirajući dipeptidil-peptidaze. Metalni kompleksi izoindolina i njegovih derivata djeluju poput enzima katalaze koji štiti stanice od štetnog djelovanja vodikova peroksida te djeluju i kao inhibitori protein-kinaza.

Značajno je njihovo antitumorsko djelovanje na stanice leukemije, karcinoma debelog crijeva, epidermalnog karcinoma te karcinoma jajnika. Potencijalni su inhibitori receptora tirozin kinaze i receptora krvožilnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF-R2) te inhibiraju aktivnost histon deacetilaza, što uzrokuje antiproliferativno djelovanje.

Popis simbola i kratica

List of symbols and abbreviations

DMPK	– metabolizam lijekova i farmakokinetika – drug metabolism and pharmacokinetics
DPP	– dipeptidil-peptidaze – dipeptidyl peptidase
GABA	– γ -aminobutanska kiselina – γ -aminobutyric acid
GSK	– kinaza glikogen-sintaze – glycogen synthase kinase
HDAC	– histon-deacetilaza – histone deacetylase
IC ₅₀	– koncentracija koja uzrokuje 50 %-tnu inhibiciju, nmol dm ⁻¹ – half maximal inhibitory concentration, nmol dm ⁻¹
K _i	– konstanta inhibicije, nmol dm ⁻¹ – inhibition constant, nmol dm ⁻¹
KDR	– transmembranski tirozin-kinazni receptor – kinase insert domain receptor
mGluR	– metabotropni glutamatni receptor – metabotropic glutamate receptor
PET	– pozitronska emisijska tomografija – positron emission tomography
RTK	– receptorske tirozin-kinaze – receptor tyrosine kinase
VEGF	– krvožilni endotelni čimbenik rasta – vascular endothelial growth factor

Literatura

References

1. S. Li, X. Wong, H. Guo, L. Chem, Yiyano Gongye **16** (1985) 543–544; Chem Abstr. **105** (1986) 637n.
2. J.-M. Ferland, C. A. Demerson, L. G. Humber, Synthesis of derivatives of isoindole and of pyrazino[2,1-a]isoindole, *Can. J. Chem.* **63** (1985) 361–365, <http://dx.doi.org/10.1139/v85-061>.
3. M. Linden, D. Hadler, S. Hofmann, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a new isoindoline derivative (DN-2327) in generalized anxiety, *Hum. Psychopharm.* **12** (1997) 445–452, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(199709/10\)12:5<445::AID-HUP887>3.3.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199709/10)12:5<445::AID-HUP887>3.3.CO;2-U).

4. T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D₄ receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (1998) 1499–1502, [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00252-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00252-2).
5. M. H. Norman, D. J. Minick, G. C. Rigdon, Effect of Linking Bridge Modifications on the Antipsychotic Profile of Some Phthalimide and Isoindolinone Derivatives, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 149–157, <http://dx.doi.org/10.1021/jm9502201>.
6. F. M. Awadallah, F. Müller, J. Lehmann, A. H. Abadia, Synthesis of novel lactam derivatives and their evaluation as ligands for the dopamine receptors, leading to a D₄-selective ligand, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 5811–5818, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.06.002>.
7. S. Ito, Y. Hirata, Y. Nagatomi, A. Satoh, G. Suzuki, T. Kimura, A. Satow, S. Maehara, H. Hikichi, M. Hata, H. Ohta, H. Kawamoto, Discovery and biological profile of isoindolinone derivatives as novel metabotropic glutamate receptor 1 antagonists: A potential treatment for psychotic disorders, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19** (2009) 5310–5313, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.145>.
8. S. P. A. Laboratori Baldacci, *Jap. Pat.* JP 5946268/1984.
9. K. Achinami, N. Ashizawa, F. Kobayasui, Japanese Patent 03,133,955, *Chem. Abstr.* **115** (1991) 255977j.
10. W.-T. Jiaang, J.-S. Chen, T. Hsu, S.-H. Wu, C.-H. Chien, C.-N. Chang, S.-P. Chang, S.-J. Lee, X. Chen, Novel isoindoline compounds for potent and selective inhibition of prolyl dipeptidase DPP8, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 687–691, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.11.023>.
11. S. Van Goethem, P. Van der Veken, V. Dubois, A. Soroka, A.-M. Lambeir, X. Chen, A. Haemers, S. Scharpe, I. De Meester, K. Augustyns, Inhibitors of dipeptidyl peptidase 8 and dipeptidyl peptidase 9. Part 2: Isoindoline containing inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (2008) 4159–4162, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.07>.
12. J. Kaizer, B. Kripli, G. Speier, L. Parkanyi, Synthesis, structure, and catalase-like activity of a novel manganese(II) complex: Dichloro[1,3-bis(2'-benzimidazolylimino)isoindoline]manganese(II), *Polihedron* **28** (2009) 933–936, <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2009.01.008>.
13. E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, Exploring Chemical Space with Organometallics: Ruthenium Complexes as Protein Kinase Inhibitors, *Synlett* **8** (2007) 1177–1189, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-97389>.
14. D. K. Luci, E. C. Lawson, S. Ghosh, W. A. Kinney, C. E. Smith, J. Qi, Y. Wang, L. K. Minor, B. E. Maryanoff, Generation of novel, potent urotensin-II receptor antagonists by alkylation–cyclization of isoindolinone C3-carbanions, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 4958–4961, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.06.025>.
15. E. C. Lawson, D. K. Luci, S. Ghosh, W. A. Kinney, C. H. Reynolds, J. Qi, C. E. Smith, Y. Wang, L. K. Minor, B. J. Haertlein, T. J. Parry, B. P. Damiano, B. E. Maryanoff, Nonpeptide Urotensin-II Receptor Antagonists: A New Ligand Class Based on Piperazino-Phthalimide and Piperazino-Isoindolinone Subunits, *J. Med. Chem.* **52** (23) (2009) 7432–7445, <http://dx.doi.org/10.1021/jm900683d>.
16. J. Fуска, A. Fuskova, B. Proksa, *Chem. Abstr.* **106** (1987) 95582k.
17. D. Berger, R. Citarella, M. Dutia, L. Greenberger, W. Hallett, R. Paul, D. Powell, Novel Multidrug Resistance Reversal Agents, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 2145–2161, <http://dx.doi.org/10.1021/jm9804477>.

18. L. A. Masterson, S. J. Croker, T. C. Jenkins, P. W. Howard, D. E. Thurston, Synthesis and biological evaluation of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) C8 cyclic amine conjugates, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 901–904, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.017>.
19. M. L. Curtin, R. R. Frey, H. R. Heyman, K. A. Sarris, D. H. Steinman, J. H. Holmes, P. F. Bousquet, G. A. Cunha, M. D. Moskey, A. A. Ahmed, L. J. Pease, K. B. Glaser, K. D. Stewart, S. K. Davidsen, M. R. Michaelides, Isoindolinone ureas: a novel class of KDR kinase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 4505–4509, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.041>.
20. T. V. Hughes, S. L. Emanuel, H. R. O'Grady, P. J. Connolly, C. Rugg, A. R. Fuentes-Pesquera, P. Karnachi, R. Alexander, S. A. Middleton, 7-[1H-Indol-2-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-ones as dual Aurora-A/VEGF-R2 kinase inhibitors: Design, synthesis, and biological activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (2008) 5130–5133, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.090>.
21. S. Lee, C. Shinji, K. Ogura, M. Shimizu, S. Maeda, M. Sato, M. Yoshida, Y. Hashimoto, H. Miyachi, Design, synthesis, and evaluation of isoindolinone-hydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (2007) 4895–4900, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.038>.

SUMMARY

Derivatives of Isoindoline, Synthesis and Biological Activity. II. Biological Activity of Isoindoline Derivatives

I. Sović and G. Karminski-Zamola*

The derivatives of isoindolines show different biological activity *in vitro* and *in vivo* and it is hopeful that some of the compounds of this group will develop into new efficient drugs for different types of diseases in the future. They are present in many natural and synthetic, biologically active compounds, which have been reported to possess psycho-stimulant, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, antihypertensive, antifungal, and antitumor properties. Metal complexes of isoindoline derivatives act as inhibitors of protein kinase and catalase. Among different biological activity, isoindoline derivatives also show activity against tumor cells of leukemia and are active on colon, epidermal and ovarian cancer. They also inhibit a number of enzymes responsible for cancer cell reproduction, such as histone deacetylase, tyrosine kinase receptor, and vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R2).

Department of Organic Chemistry
Faculty of Chemical Engineering and Technology
University of Zagreb
Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb
Croatia

Received January 28, 2013
Accepted March 15, 2013