

Пошук потенційних інгібіторів альдозоредуктази серед похідних 5-ариліден-4-оксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот

Р. Б. Лесик*, Б. С. Зіменковський, Н. Я. Троцько¹

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

¹Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, School of Medicine
Staszica 6, 20-081 Lublin, Poland

Резюме. Альдозоредуктаза є ферментом, який каталізує відновлення D-глюкози до спирту сорбітолу і пов'язаний з рядом ускладнень при діабеті (ретинопатією, катарактою, невропатією та нефропатією). Гальмування альдозоредуктази — нова стратегія в сучасній фармакології для попередження або зменшення до мінімуму хронічних діабетичних ускладнень. На основі літературних даних у роботі зроблено огляд сучасних лікарських засобів — інгібіторів альдозоредуктази, схарактеризовано механізм їхньої дії, фармакологічну активність, фармакофорні вимоги щодо їх структури. Обговорено перспективу застосування 5-заміщених 4-оксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот як потенційних інгібіторів альдозоредуктази. Запропоновано прості у виконанні й ефективні методи синтезу 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот. При взаємодії калійної солі 2,4-тіазолідиндіону з етилхлорацетатом одержано відповідний етиловий естер, який не виділявся, а в умовах кислотного гідролізу перетворювався у 2,4-тіазолідиндіон-3-оцтову кислоту (1). Конденсація Кновенагеля 1 з α -метилцинамовим альдегідом призводить до утворення 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти (2), яку одержано альтернативно шляхом взаємодії N-калійної солі 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіону й монохлорацетату натрію в ДМФА. 4-[5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідиніл-3]бутанова кислота (3) одержана алкілуванням γ -бутиролактоном калійної солі 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіону. На основі гетероциклічних кислот 2,3 синтезовано відповідні хлорангідриди 4,5, які використано для одержання ряду амідів 6—13. За допомогою комп'ютерної програми PASS C&T спрогнозовано біологічну активність синтезованих сполук.

Ключові слова: інгібітори альдозоредуктази, 2-тіоксотіазолідони-4, 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-алканкарбонові кислоти, синтез.

Коротка характеристика сучасних інгібіторів альдозоредуктази. Альдозоредуктаза (E.C. 1.1.1.21) — фермент, який каталізує відновлення D-глюкози до спирту сорбітолу, що є

характерним для більшості ферментів класу альдозоредуктаз (мономерів нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатзалежних оксидоредуктаз). Альдозоредуктаза міститься в таких тканинах ссавців, як кришталик ока, клітини Швана в нервах, ендотеліальні клітини в аорті, клітини сітківки ока, а також у деяких клітинах кори головного мозку й коркового шару нирок. Вважається, що надмірний перехід глюкози в сорбітол у цих тканинах, спричинене-

*Corresponding author.

Tel.: +380322-755966, +380322-767973

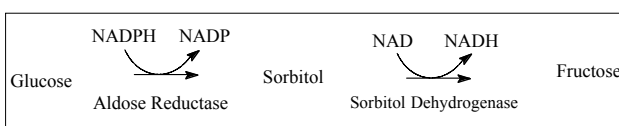
E-mail address:

dr_r_lesyk@org.lviv.net

ний дією альдозоредуктази, призводить до діабетичних ускладнень — катаракти, нейропатії, ретинопатії, ангіопатії тощо.

Продукція надлишкового сорбітолу й фруктози відповідно зі збільшенням глюкози відбувається так званим сорбітольним шляхом, відомим також як поліольний. Цей процес регулюється двома ферментами — альдозоредуктазою та сорбітолдегідрогеназою (схема 1).

Схема 1



Альдозоредуктаза присутня в усіх чутливих до діабетичних ускладнень тканинах — нервовій, кришталіку й сітківці, — у яких інсулін не використовується для транспорту глюкози через клітинну мембрану. Тому при високому клітинному рівні глюкози в цих тканинах метаболізується до сорбітолу, який акумулюється в них більш ніж в нормальній концентрації, унаслідок чого погано проходить крізь клітинну мембрану та повільно метаболізує до фруктози.

Дослідження наявних інгібіторів альдозоредуктази дають змогу припустити, що діабетичні ускладнення можуть бути результатом збільшення руху глюкози через поліольний шлях і/або високої внутрішньоклітинної акумуляції сорбітолу [1—3].

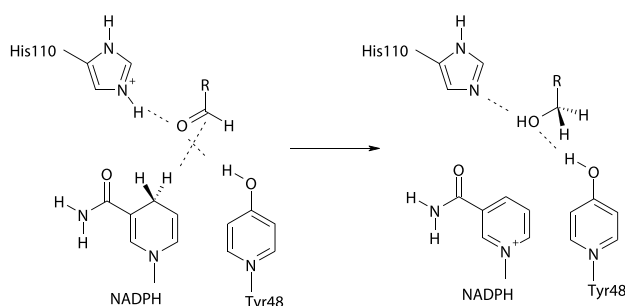
У зв'язку з цим ряд фармацевтичних компаній (ONO Pharmaceuticals, Ayerst, Fujisawa, Pfizer тощо) продовжує розробляти інгібітори альдозоредуктази для клінічної оцінки й можливого медичного застосування [4]. Обґрунтуванням таких досліджень є застосування зазначеного класу сполук для лікування ускладнень при діабеті (катаракти, нейропатії, ретинопатії та ін.).

До сучасних інгібіторів альдозоредуктази належать речовини різних хімічних груп, переважно похідні гідантоїну, тiazолідину або гетероциклічних карбонових кислот [4, 5]. Структури найбільш перспективних лікарських засобів таких хімічних груп наведено в таблиці 1.

Механізм дії інгібіторів альдозоредуктази. Відновлення альдегіду до спирту альдозо-

редуктазою полягає в перенесеннях гідрид-іону в положенні 4 нікотинамідного ядра коензиму NADPH та протону від одного з амінокислотних залишків (His 110 або Tyr 48) в активній ділянці до субстрату (схема 2).

Схема 2



Вирішення проблеми кристалічної структури альдозоредуктази стало поштовхом для висвітлення каталітичного механізму дії альдозоредуктази на атомному рівні. Каталітична ділянка альдозоредуктази містить нікотинамідне ядро NADPH й амінокислоти Tyr 48, His 110, Cys 298, що функціонально розміщені як потенційні донори протону під час каталізу. Проте питання джерела протону й процесу переносу водню і до сьогодні залишається дискусійним. Під час вивчення мутагенезу людської альдозоредуктази спостерігається повна втрата ферментної активності, коли Tyr 48 замінюється на фенілаланін, а мутація His 110 до аспарагіну призводить до зменшення ферментної активності, що підтверджено прикладом D-гліцеральдегіду як субстрату. На основі цього зроблено висновок, що Tyr 48 є кращим донором протону, ніж His 110.

Слід зазначити, що Tyr 48, His 110, Trp 111 можуть утворювати численні водневі зв'язки з будь-якою карбоксильною групою чи гідантоїновим субституентом інгібітора альдозоредуктази, тоді як ділянка Trp 20, Trp 111 і Phe 122 здатна до ароматично-ароматичної взаємодії, яка, незважаючи на слабку інгібуючу активність різних аліфатичних кислот (октанова кислота, кетокислоти тощо), відіграє важливу роль у підсиленні активності інгібіторів альдозоредуктази. Важливість такої взаємодії в зв'язуванні інгібіторів з альдозоредуктазою підтверджено заміною Trp 20 людської альдозоредуктази на аланін, що призводить до зменшення активності інгібітора альдозоредуктази AL 1576 більше ніж у 500 разів [1—3, 7].

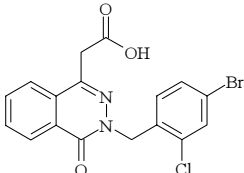
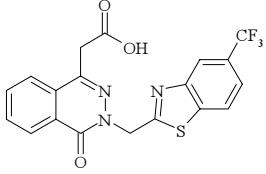
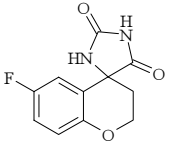
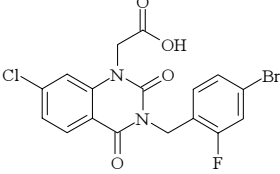
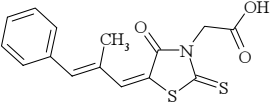
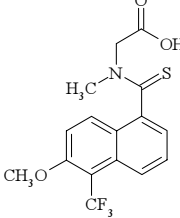
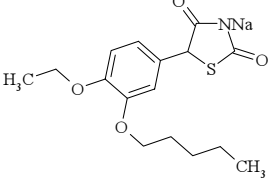
Серед численних інгібіторів альдозоредуктази особливо цікавим є представник групи тiazолідинів *Epalrestat*, в хімічному відношенні — (Z,E)-5-(2-метил-3-феніл-2-пропенілден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ацетатна кислота, на основі якої виділяють наступні особливості зв'язування субстрату з альдозоредуктазою. Карбоксильна група *Epalrestat* утворює водневі зв'язки з Tyr 48, His 110 і Trp 111, тоді як Cys 298 і молекула води — з атомами сірки гетероциклічного кільця. Фенільна частина *Epalrestat* може ут-

ворювати ароматично-ароматичну взаємодію з Phe 122.

Виходячи з вищенаведеного, сформульовано основні структурні вимоги для потенційних інгібіторів альдозоредуктази [3]. Теоретично можна виділити 3 необхідні фрагменти в молекулі таких сполук: іонізовану (R_1), ароматичну й гетероциклічну частини (R_2 і R_3), що необхідні для ароматично-ароматичної взаємодії ферменту й субстрату. Іонізована частина (R_1) інгібітора альдозоредуктази утворює водневі зв'язки з частиною ділянки

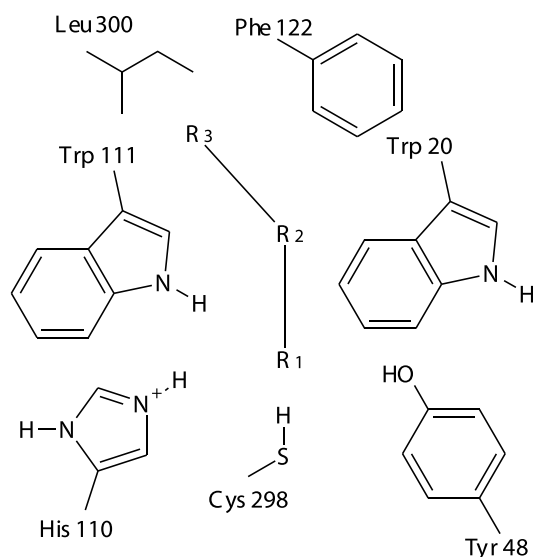
Таблиця 1

Сучасні лікарські засоби — інгібітори альдозоредуктази

Назва	Структурна формула	Застосування
Ponalrestat		Діабетична невропатія, ретинопатія [4, 5]
Zopolrestat (CP-73850)		Діабетична невропатія: препарат запобігає акумуляції сорбітолу в корковому шарі нирок [4–6]
Sorbinil		Галактоземічна катаракта й діабетична невропатія [5]
Zenarestat (FK-366, FR-74366)		Діабетична невропатія й катаракта [4, 6]
Epalrestat (ONO-2235, Kinedak, Sorbistat)		Діабетична катаракта, діабетична невропатія [3–6]
Tolrestat (Tolrestatin, AY-27773, Alredase, Lorestat)		Діабетичні ускладнення (катаракта, ретинопатія, невропатія) [4, 5]
CT 112		Інгібітор альдозоредуктази [5]

Tyr 48, His 110 і Trp 111, тоді як ароматична частина (R_2) може утворювати ароматично-ароматичну взаємодію з ділянкою Trp 20, Trp 111 і Phe 122, а також взаємодіяти з Cys 298 і головним ланцюгом NH Leu 300. Частина ланцюга (R_3), наприклад, бензотіазол, може знаходитись між Trp 111 і Leu 300, що веде до покращення ароматично-ароматичної взаємодії. Поєднання водневих зв'язків і ароматично-ароматичної взаємодії відіграє важливу роль у збільшенні афінитету інгібіторів альдозоредуктази. Структурні вимоги до потенційних інгібіторів альдозоредуктази наведено на схемі 3.

Схема 3

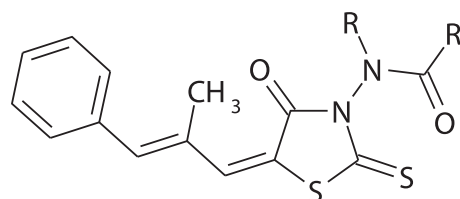


Похідні тiazолідину — перспективна група інгібіторів альдозоредуктази. Уже зазначалося, що важливе місце серед потенційних інгібіторів альдозоредуктази посідають похідні тiazолідину, а саме 5-заміщені 2-тіоксо-4-оксотiazолідин-3-карбонові кислоти. Ці сполуки в структурному відношенні оптимально відповідають вимогам щодо потенційних інгібіторів альдозоредуктази, тому розширення в перспективі групи лікарських засобів типу *Epalrestat* є цілком імовірним. Сказане підтверджується значною кількістю публікацій у наукових виданнях та патентних заявках на синтез і фармакологічні дослідження сполук названої хімічної групи.

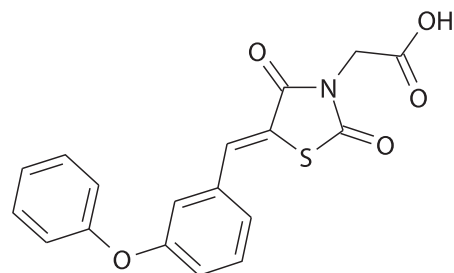
Аналіз відображених у сучасній науковій літературі основних тенденцій пошуку нових інгібіторів альдозоредуктази серед 5-заміщених 2-тіоксо-4-оксотiazолідин-3-карбонових

кислот дав змогу визначити найбільш перспективні хімічні структури й особливості їхнього фармакологічного ефекту (таблиця 2).

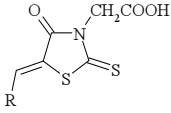
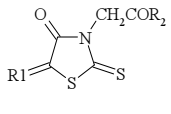
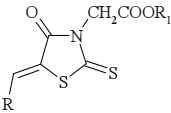
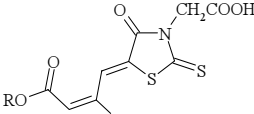
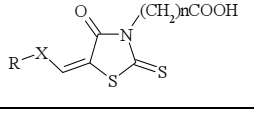
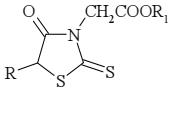
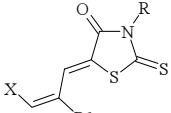
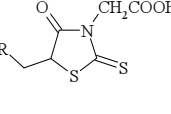
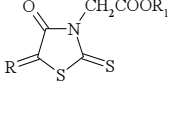
Важливо відмітити, що серед інгібіторів альдозоредуктази, структурних аналогів *Epalrestat*, зустрічаються сполуки, які в положенні 3 тiazолідинового циклу замість карбоксиметильної групи містять просторово еквівалентні замісники [22]:

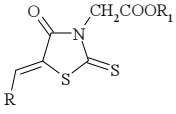
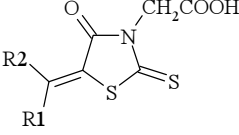
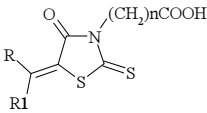
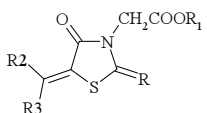
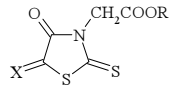
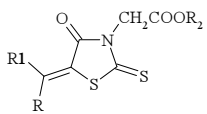


Аналіз основних тенденцій пошуку інгібіторів альдозоредуктази показав, що серед 4-оксотiazолідин-3-карбонових кислот в основному зустрічаються похідні 2-тіоксо-4-оксотiazолідину-4 (роданіну) і лише епізодично — 2,4-тіазолідиндіони. Похідні 2,4-тіазолідиндіону є сучасною групою стимуляторів ендогенного інсуліну; крім того, гіпотетично 2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонові кислоти оптимально відповідають вимогам щодо інгібіторів альдозоредуктази, тому поєднання названих властивостей сполук у плані потенційної антидіабетичної дії потребує подальшого вивчення. Такі аргументи стали мотивацією для синтезу 5-ариліден-2, 4-тіазолідиндіон-3-ацетатних кислот [23]. У роботі досліджувався взаємозв'язок «структура—активність», зокрема, підтверджувалася вирішальна роль карбоксиметильної групи в положенні 3 тiazолідинового циклу. Слід зазначити, що в положенні 5 тiazолідинового циклу сполуки містять замісники, відмінні від *Epalrestat*, і, незважаючи на це, мають істотний фармакологічний ефект. Структура-лідер наведеного дослідження має таку формулу:



5-Заміщені 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-карбонові кислоти та їх похідні — потенційні інгібітори альдозоредуктази

Структурна формула	Субституенти	Фармакологічна дія і застосування	Література
	R = заміщений ізоксазоліл	Лікування діабету	[8]
	R ₂ = OCH ₃ , OC ₂ H ₅ R ₁ = алкілметилен, циклоалкілметилен, циклоалкіліден, алкенілметилен, ариламінометилен, морфолінометилен, (4-метилпіперазино)-метилен, пергідро-1,4-діазепін-1-ілметилен	Інгібітори альдозоредуктази	[9]
	R = N(CH ₂) ₂ , NHCH ₂ CH ₂ OH, NHCH(CH ₂)CH ₂ CH ₃ , гексиламіно, NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -2, NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -3, NHC ₆ H ₄ Cl-3, NHC ₆ H ₄ Br-4, NHC ₆ H ₄ CH ₃ -3, морфоліно, 4-метилпіперидино, 4-метилгомопіперидино, NHC ₆ H ₄ C ₆ H ₅ -2 R ₁ =H, K,Na	Гальмують активність агрегації еритроцитів й альдозоредуктази, придатні для лікування ускладнень при діабеті	[10]
	R = Alk (C ₁ -C ₄) R ₁ = H, Alk (C ₁ -C ₄)	Інгібітори альдозоредуктази, придатні для профілактики й лікування ускладнень при діабеті	[11]
	R = 3-метил-5-ізоксазоліл, 5-метил-3-ізоксазоліл X = CH=CH, CH=C(CH ₃) n = 1-6	Гальмують альдозоредуктазу, придатні для лікування хронічного діабету	[12]
	R ₁ = H, Na R = CH(C ₂ H ₅) ₂ , CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂ , CH(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂ Cl, CH(CH ₃)CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl, CH(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂ CH ₃ , CH(C ₃ H ₇) ₂ , CH ₂ C(CH ₃) ₃ , CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ , CH ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂ , циклогексилметил	Мають виразну антидіабетичну дію	[13]
	R = H, CH ₂ COOH, N = 1-6 X = алкілзаміщений ізоксазоліл R ₁ = H, Alk (C ₁ -C ₆)	Інгібують альдозоредуктазу, знижують рівень цукру й ліпідів у крові, застосовуються для лікування діабету	[12]
	R = алкілізоксазоліл	Лікування ускладнень при діабеті	[14]
	R = СНС(CH ₃) ₃ , СН(СН=СН) ₂ СН ₃ , СНС ₂ H ₅ , СНС ₃ H ₁₁ , СНСН=СН ₂ , СНСН=СНСН ₃ , СНСН=СНСН ₂ СІ, СНСН=С(CH ₃) ₂ , СНСН=СНСН(CH ₃) ₂ , СНСН=С(CH ₃)(СН ₂)- СН=С(CH ₃) ₂ R ₁ = H, Na, K	Ускладнення діабету; проявляють протитромбозну активність та інактивують альдозоредуктазу	[15]

	$R_1 = \text{H, Na, K}$ $R = 2\text{-біфеніламіно,}$ $3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{NH,}$ $2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{NH,}$ $3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{NH,}$ $4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{NH,}$ $3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}$	Гальмують аглютинацію тромбоцитів й альдозоредуктазу, застосовуються для лікування ускладнень при діабеті (катаракти, невропатії, ретинопатії)	[16]
	$R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = i\text{-C}_4\text{H}_9, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}, R_2 = \text{H, } R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = \text{циклогексил}, R_2 = \text{H, } R_1 = \text{C}_6\text{H}_{13}, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = t\text{-C}_4\text{H}_9, R_2 = \text{H,}$ $R_1 = R_2 = \text{CH}_3,$ $R_1 = R_2 = \text{C}_2\text{H}_5,$ $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7,$ $R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7, R_2 = \text{CH}_3,$ $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{CH}_3,$ $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7, R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$	Інгібітори альдозоредуктази	[17]
	$R = \text{незаміщений або заміщений алкіл}$ чи феніл або гідроксил $R_1 = \text{Alk, адамантил, COOH, радикал}$ формули $\text{ZC}_6\text{H}_5\text{R}_2\text{R}_3$ $R_2, i R_3 = \text{H, Hal, Alk, AlkO, NO}_2, \text{CN,}$ $\text{AlkS, сульфамойл, аралкілокси,}$ аралкілтіо, ациламіно, $\text{Z} = \text{зв'язок,}$ алкілен, алкінілен або $\text{CO, } n = 1\text{-}3$	Гальмують альдозоредуктазу, аглютинацію, коагуляцію тромбоцитів і придатні для профілактики й лікування катаракти, ретинопатій, судинних мозкових захворювань	[18]
	$R = \text{O, S}$ $R_1 = \text{H, Alk(C}_1\text{-C}_{15}\text{) заміщений на COOH,}$ алкоксикарбоніл, аміно або ациламіноалкіл $R_2 = \text{H, Alk}$ $R_3 = \text{заміщений Ar, Het}$	Лікування діабету	[19]
	$R = \text{H, Alk, арилалкіл, циклоалкіл,}$ циклоалкеніл, $\text{X} = \text{незаміщений або}$ заміщений метилен	Лікування й запобігання діабету	[20]
	$R = \text{H, } R_1 = \text{заміщений або незаміщений}$ циклоалкіл, циклоалкеніл, антринл, нафтил, феніл, гетерил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CR}_3 = \text{CR}_4,$ фенілетиніл або R і $R_1 = \text{заміщений або}$ незаміщений феніл, $R_2 = \text{H, Alk, аралкіл,}$ циклоалкіл, циклоалкеніл або заміщений чи незаміщений феніл, $R_3 = \text{H, C}_6\text{H}_5, \text{Alk}$ $R_4 = \text{H, Hal, C}_6\text{H}_5, \text{Alk}$	Ефективні при лікуванні ускладнень при хронічному діабеті, гальмують альдозоредуктазу, крім того, деякі речовини можуть застосовуватись як протимікробні засоби	[21]

Моделювання структури потенційних інгібіторів альдозоредуктази 2,4-тіазолідиндіонового ряду. Епізодичні дослідження 5-заміщених 2,4-діоксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот як потенційних інгібіторів альдозоредуктази, на нашу думку, зумовлені складними і нерепродуктивними методами їх синтезу.

Нами розроблено ефективний метод синтезу 2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти, який базується на алкілюванні калійної солі 2,4-тіазолідиндіону етилхлорацетатом у середовищі метанолу. Одержаний етиловий естер 2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти

не виділявся, а шляхом кислотного гідролізу перетворювався в необхідну кислоту. Наявність достатньо активної метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу стала аргументом для синтезу 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кновенагеля (середовище — ацетатна кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію). З метою одержання тіазолідиндіонового аналогу *Epalrestat* у реакції конденсації використано α -метилцинамовий альдегід, застосовано альтернативний метод синтезу, який, на нашу думку, є найбільш оптимальним загальним методом одержання

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук

Вид біологічної активності	Сполука, Pa, Pi – імовірності присутності чи відсутності фармакологічного ефекту							
	6	7	8	9	10	11	12	13
Antidiabetic	Pa 0,780 Pi 0,005	Pa 0,761 Pi 0,005	Pa 0,772 Pi 0,005	Pa 0,756 Pi 0,005	Pa 0,745 Pi 0,005	Pa 0,702 Pi 0,006	Pa 0,722 Pi 0,055	Pa 0,709 Pi 0,006
Antidiabetic symptomatic	Pa 0,665 Pi 0,004	Pa 0,663 Pi 0,004	Pa 0,679 Pi 0,004	Pa 0,660 Pi 0,004	Pa 0,644 Pi 0,005	Pa 0,615 Pi 0,004	Pa 0,614 Pi 0,004	Pa 0,603 Pi 0,004
Aldose reductase inhibitor	Pa 0,585 Pi 0,003	Pa 0,583 Pi 0,003	Pa 0,602 Pi 0,003	Pa 0,573 Pi 0,003	Pa 0,556 Pi 0,003	Pa 0,520 Pi 0,004	Pa 0,526 Pi 0,004	Pa 0,513 Pi 0,004
Respiratory distress syndrome treatment	Pa 0,557 Pi 0,064	Pa 0,529 Pi 0,084	Pa 0,516 Pi 0,094	Pa 0,522 Pi 0,089	Pa 0,517 Pi 0,094	–	–	–
Antiasthmatic	–	Pa 0,570 Pi 0,087	Pa 0,589 Pi 0,071	Pa 0,614 Pi 0,055	Pa 0,635 Pi 0,044	Pa 0,624 Pi 0,049	Pa 0,644 Pi 0,040	Pa 0,524 Pi 0,128
Myocardial ischemia treatment	–	Pa 0,539 Pi 0,077	Pa 0,514 Pi 0,095	–	–	–	–	–
Insulin promoter	–	–	Pa 0,500 Pi 0,045	Pa 0,640 Pi 0,018	Pa 0,599 Pi 0,026	Pa 0,637 Pi 0,019	Pa 0,622 Pi 0,022	–
Nootropic	–	–	–	Pa 0,545 Pi 0,033	Pa 0,507 Pi 0,055	–	–	–
Anticerebroischemic	–	–	–	–	–	Pa 0,503 Pi 0,061	Pa 0,569 Pi 0,040	–

Метод А. 0,01 моль сполуки 1, 0,01 моль безводного ацетату натрію та 0,015 моль α -метилцинамового альдегіду в 8 мл оцтової кислоти кип'ятили в колбі зі зворотним холодильником упродовж 8 годин. Утворений після повного охолодження реакційної суміші осад відфільтровували, промивали водою, етанолом та ефіром. Потім перекристалізували з оцтової кислоти або етанолу. Вихід 45 %, Т. топл. 199—200 °С, ЯМР ^1H 2,10 (3H,c,CH₃); 4,35 (2H,c,CH₂); 7,05, 7,60 (2H,2*c,2*CH=); 7,25—7,50 (5H,m,Ph); 13,30 (1H,c,COOH).

Метод Б. 0,055 моль калійної солі 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіону, 0,072 моль монохлорацетату натрію кип'ятили в 50 мл ДМФА в колбі зі зворотним холодильником упродовж 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили водою, фільтрували і нейтралізували розведеною соляною кислотою до рН = 2—3. Утворений осад відфільтровували, висушували. Продукт реакції переосаджували з допомогою розчину гідрокарбонату натрію та розведеної соляної кислоти. Перекристалізували з оцтової кислоти або етанолу. Вихід 90 %, Т. топл. 199—200 °С.

4-[5-(2-Метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідиніл-3]бутанова кислота 3. 0,055 моль калійної солі 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіону і 0,072 моль γ -бутиролактону нагрівали упродовж 2 годин при температурі ~160 °С до повного розчинення

солі. Додавали дистильованої води і нагрівали до розчинення утвореного осаду. Реакційну суміш фільтрували й нейтралізували розведеною соляною кислотою до рН = 2—3. Утворений осад відфільтровували, висушували. Продукт реакції переосаджували з допомогою концентрованого розчину аміаку й розведеної соляної кислоти. Перекристалізували з оцтової кислоти. Вихід 93 %, Т. топл. 128—129 °С, ЯМР ^1H 1,84 квінт, 2,32 т, 3,82 т (6H, NCH₂CH₂CH₂CO); 2,12 (3H,c,CH₃); 7,05, 7,55 (2H,2*c,2*CH=); 7,25—7,45 (5H,m,Ph); 12,05 (1H,c,COOH).

Загальна методика синтезу хлорангідридів 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот 4,5. 0,022 моль сполуки 2 або 3, 0,088 моль тіонілхлориду, 20 мл безводного толуолу в присутності каталітичних кількостей ДМФА нагрівали до розчинення, кип'ятили упродовж 15 хвилин. Продукт реакції осаджували гексаном. Осад відфільтровували. Очистку проводили перекристалізацією з толуолу.

Загальна методика синтезу амідів 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот 6—13. 0,005 моль відповідного аміну, 0,005 моль триетиламіну в 2 мл діоксану додавали до 0,005 моль хлорангідриду в 2 мл діоксану. Через 15 хвилин продукт реакції осаджували водою. Осад відфільтровували. Перекристалі-

зовували з суміші ДМФА-оцтова кислота (1:1).

2-Оксибеніламід 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти 6. Вихід 77 %, Т. топл. 242—244 °С, ЯМР ¹Н 2,12 (3Н,с,СН₃); 4,60 (2Н,с,СН₂); 7,08, 7,62 (2Н,2*с,2*СН=); 6,78т, 6,84—7,00м, 7,79д (4Н, о-С₆Н₄); 7,25—7,50 (5Н,м,Ph); 9,60 (1Н,с,ОН); 9,64 (1Н,с,NH).

3-Оксибеніламід 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти 7. Вихід 97 %, Т. топл. 230—231 °С.

4-Оксибеніламід 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти 8. Вихід 93 %, Т. топл. 250—251 °С.

4-Карбоксибеніламід 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти 9. Вихід 90 %, Т. топл. 294—295 °С.

4-Карбетоксибеніламід 5-(2-метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетатної кислоти 10. Вихід 92 %, Т. топл. 194—195 °С.

4-Карбоксибеніламід 4-[5-(2-Метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідиніл-3]бутанової кислоти 11. Вихід 88 %, Т. топл. 232—233 °С.

4-Етоксифеніламід 4-[5-(2-Метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діок-

сотіазолідиніл-3]бутанової кислоти 12. Вихід 92 %, Т. топл. 166—167 °С, ЯМР ¹Н 1,34 т, 3,92 кв (5Н, ОСН₂СН₃); 1,94 квінт, 2,30 т, 3,76 т (6Н, NСН₂СН₂СН₂СО); 2,12 (3Н,с,СН₃); 6,70, 7,45 (4Н,2*д,4-ОС₂Н₅-С₆Н₄); 7,05, 7,55 (2Н,2*с,2*СН=); 7,25—7,45 (5Н,м,Ph); 9,45 (1Н,с,NH).

4-Сульфаніламідобеніламід 4-[5-(2-Метил-3-феніл-2-пропеніліден)-2,4-діоксотіазолідиніл-3]бутанової кислоти 13. Вихід 89 %, Т. топл. 210—211 °С.

Висновки. У статті зроблено огляд сучасних тенденцій пошуку синтетичних інгібіторів альдозоредуктази, відображених у літературі, схарактеризовано необхідні вимоги щодо структури потенційних лікарських засобів названої фармакологічної групи. Запропоновано ефективний підхід до синтезу 5-заміщених 2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот — перспективних сполук для моделювання структури інгібіторів альдозоредуктази. Виявлено, що комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук є аргументом актуальності пошуку потенційних лікарських засобів серед похідних 5-заміщених 2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот.

Автори статті висловлюють щире подяку проф. В. В. Поройкову (НДІ Біомедхімії РАМН, Москва, Росія) за комп'ютерне прогнозування біологічної активності сполук.

Search of potential aldose reductase inhibitors among 5-arylidene-4-oxothiazolidine-3-alkanoic acids derivatives

R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, N. Y. Troc'ko*

Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv State Medical University, 69 Pekarska Str., Lviv, 79010, Ukraine

*Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, School of Medicine, Staszica 6, 20-081 Lublin, Poland

Abstract. Aldose reductase, a member of the aldo-keto superfamily, is associated with several diabetic complications (retinopathy, cataracts, neuropathy and nephropathy). Aldose reductase inhibition is interesting as a tool permitting to prevent or delay the onset and to minimize the chronic diabetic complications. Orally active drugs — aldose reductase inhibitors, their mechanism of action, pharmacological activity and pharmacophore requirements are reviewed in this paper. A perspective of 5-substituted 4-oxothiazolidine-3-alkanoic acids as potential aldose reductase inhibitors has been discussed.

Mild and efficient methods of 5-(2-methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-dioxo-3-thiazolidinyl alkanolic acids synthesis are described. 2,4-Dioxothiazolidine potassium salt was coupled with ethyl chloroacetate to give corresponding ethyl ester, which was hydrolyzed in acid medium to yield the 2,4-thiazolidinedione-3-acetic acid (1). Condensation 1 with α -methylcinnamic aldehyde, according the Knoevenagel, gives 5-(2-methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-thiazolidinedione-3-acetic acid (2), which is obtained alternatively by the reaction with N-potassium salts of 5-(2-methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-thiazolidinedione and sodium chloroacetate. 4-(5-(2-Methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-dioxo-3-thiazolidinyl)butanoic acids (3) has been synthesized by the γ -butyrolactone alkylation of 5-(2-methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-thiazolidinedione potassium salts. Synthesized heterocyclic acids 2,3 are gently converted into acid chlorides 4,5, which reacted with aromatic amines to yield corresponding amides 6—13. Biological activity prediction using computer program PASS C&T has been made.

Keywords: aldose reductase inhibitors, 2-thioxothiazolidones-4, 5-(2-methyl-3-phenyl-2-propenylidene)-2,4-dioxo-3-thiazolidinyl alkanic acids, synthesis.

Перелік літератури

1. *Yong S. Lee, Katsumi Sugiyama et al.* Rotamers of tolrestat and their binding mode to aldose reductase // *Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism*, edited by Weiner et al. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York. — 1999. — P. 465—472.
2. *Yong S. Lee, Milan Hodoscek et al.* Catalytic mechanism of aldose reductase studied by the combined potentials of quantum mechanics and molecular mechanics // *Biophysical Chemistry*. — 1998. — 70. — P. 203—216.
3. *Yong S. Lee, Zhou Chen, Peter F. Kador.* Molecular Modeling Studies of the Binding Modes of Aldose Reductase Inhibitors at the Active Site of Human Aldose Reductase // *Bioorganic & Medical Chemistry*. — 1998. — 6. — P. 1811—1819.
4. The Merck Index. 13th Edition. Merck & CO., Inc. Whitehouse Station, NJ. — 2001. — 1818 p.
5. *Negwer M.* Organic-chemical drugs and their synonyms // <http://organic.chemweb.com/negwer>.
6. *Banavara L. Mylari, Eric R. Larson et al.* Novel, potent aldose reductase inhibitors: 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]-1-phthalazine-acetic acid (zopolrestat) and congeners // *J. Med. Chem.* — 1991. — 34. — P. 108—122.
7. *Katsumi Sugiyama, Zhou Chen et al.* Isolation of non-covalent aldose reductase-nucleotide-inhibitor complex // *Biochemical Pharmacology*. — 2000. — 59. — P. 329—336.
8. Патент 64-71873 Япония. Производные роданина / Огава Кадзуо, Ямаваки Итиро и др.-опубл.16.03.89. // РЖХим. — 1990. — 10088П.
9. *Ohishi Yoshitaka, Mukai Teruo, Nagahara Mishiko, Yajima Motoyuki, Kajikawa Norio, Mijahara Kazumoto, Takano Tsuuchiro.* Preparation of 5-alkylmethylidene-3-carboxymethylrhodanine derivatives and their aldose reductase inhibitory activity // *Chem. and Pharm. Bull.* — 1990. — 38, N 7. — P. 1911—1919.
10. Патент 61-53271 Япония. Производные роданина и способ их получения / Нагахара Мишико, Оиси Йоситака и др.-опубл. 17.03.86. // РЖХим. — 1987. — 11092П.
11. Патент 62-263170 Япония. Производные роданинуксусной кислоты / Сайто Сэйити, Аояма Такаюси и др.-опубл. 16.11.87. // РЖХим. — 1989. — 10147П.
12. Patent 4714765 USA. Rhodanine derivatives and process for preparing the same / Ogawa Kazuo, Honna Takagi.-опубл. 22.12.87. // РЖХим. — 1988. — 20065П.
13. Патент 64-52765 Япония. Производные тиазолидина / Мидзута Ясуюки, Мурата Макао и др.-опубл. 22.02.89. // РЖХим. — 1990. — 10091П.
14. Патент 61-27984 Япония. Производные роданинуксусной кислоты / Хонна Такацуки, Огава Кадзуо. — опубл. 07.02.86. // РЖХим. — 1986. — 24088П.
15. Патент 60-136577 Япония. Способ получения производных роданина / Оиси Йоситака, Ядзима Мотоюки и др.-опубл. 20.07.85. // РЖХим. — 1986. — 13080П.
16. Patent 4606860 USA. Rhodanine useful as a therapeutic agent, for diabetic complications / Nagahara Mishiko, Ohishi Yoshitaka, Yajima Motoyuki, Nogimori Katsumi, Kurokawa Shigeki, Kajikawa Norio. — опубл.18.08.86. // РЖХим. — 1987. — 120109П.
17. *Ohishi Yoshitaka, Mukai Teruo, Nagahara Mishiko, Yajima Motoyuki, Kajikawa Norio, Mijahara Kazumoto, Takano Tsuuchiro.* Preparation of 5-alkyl-3-methylrhodanines and their reductase inhibitory activity // *Chem. & Pharm. Bull.* — 1992. — 40. — P. 907—911.
18. Патент 61-56175 Япония. Роданины и их получение / Ниигата Кунихиро, Кагэяма Тосихару и др. — опубл.20.03.86. // РЖХим. — 1987. — 9098П.
19. Патент 64-52786 Япония. Производные роданина, их получение и содержащие эти соединения в качестве активного ингредиента антидиабетические средства / Оиси Йоситака, Муком Тэруо и др. — опубл. 28.02.89. // РЖХим. — 1990. — 70131П.
20. Patent 4777259 USA. Rhodanine derivatives and process for preparing the same / Ogawa Kazuo, Honna Takagi. — опубл.11.10.88. // РЖХим. — 1989. — 13055П.
21. Патент 57-40478 Япония. Производные роданина, способ их получения и использования в качестве активных компонентов ингибиторов ферментов, восстанавливающих альдозу / Таути Тадао, Кавамура Масаноири, и др. — опубл. 06.03.82. // РЖХим. — 1983. — 120112П.
22. *Hanefeld W., Schlitzer M.* Synthesis of 3-aminorhodanine derivatives as aldose reductase inhibitors // *J. Heterocyclic Chem.* — 1995. — 32. — P. 1019—1024.
23. *Bruno G., Constantino L., Curinga C., Maccari R., Monforte F., Nicolo F., Ottana R., Vigorita M.G.* Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2002. — 10. — P. 1077—1084.
24. *Popov-Pergal Katarina, Cecovic Zivorad, Pergal Miroslav.* The influence of different 5-arylidene groups on the yields in the reaction of 5-arylidene-2,4-dioxotetrahydro-1,3-thiazoles potassium salt with ethyl bromoacetate // *J. Serb. Chem. Soc.* — 1990. — 55, N 9. — P. 495—500.
25. *Popov-Pergal Katarina, Pergal Miroslav.* Study of 2-thiono group influence on some 5-(4'-bromobenzylidene)-2-thiono-4-oxotetrahydro-1,3-thiazole substitution reaction. // *J. Serb. Chem. Soc.* — 1992. — 57, N 1. — P. 713—717.
26. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // *Химия в России*. — 1999. — № 2. — С. 8—12.