

ОГЛЯД БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕТИЧНИХ СПІРО-2-ОКСІНДОЛІВ ТА БІС-СПІРООКСІНДОЛІВ

Сюмка Є.І., Ситнік К.М., Шпичак Т.В., Шемчук Л.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

evge17smk@gmail.com

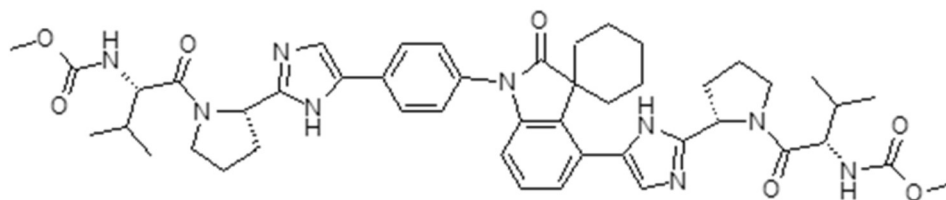
Синтетичні лікарські засоби – одне з найбільш визначних досягнень органічної хімії. Завдяки їм стало можливим виліковування багатьох захворювань, які раніше були фатальними для хворих. Незважаючи на велику кількість існуючих ліків, проблема пошуку нових вискоєфективних лікарських засобів залишається актуальною. Це зумовлено відсутністю або недостатньою ефективністю лікарських засобів для лікування деяких захворювань, наявністю побічної дії лікарських препаратів; обмеженнями терміну придатності, тощо.

Протягом декількох останніх десятиліть спостерігається інтенсивне зростання наукових досліджень, спрямованих на розробку нових і вдосконалення багатьох існуючих лікарських засобів. Для цього використовуються різноманітні принципи створення нових лікарських субстанцій: емпіричний скринінг вже наявних або знов синтезованих хімічних сполук, виявлення і дослідження біологічно активних речовин рослинного і тваринного походження, відтворення їх синтетичним шляхом і отримання різних модифікацій молекул, цілеспрямований синтез лікарських речовин з наперед заданими фармакологічними властивостями, тощо.

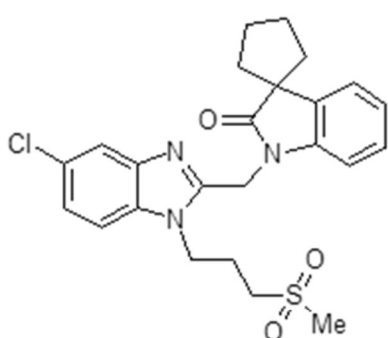
Сучасний процес розробки нових лікарських засобів висуває певні вимоги до органічного синтезу. На даному етапі необхідні нові патентоспроможні органічні сполуки, синтез яких має бути економічно обґрунтованим. Серед усіх класів органічних сполук, гетероцикли є найбільш вагомим джерелом для дизайну та пошуку молекул, які б задовольняли згадані вище вимоги. Так, 90 % нових лікарських засобів містять гетероциклічний залишок. В різноманітті гетероциклічних сполук важливу роль відіграють спіро-2-оксіндоли та біс-спірооксіндоли. Ядро спіропіролооксіндолів є основою природних алкалоїдів, які характеризуються широким спектром біологічної дії. Крім того, жорстко просторово організовані молекули спіро-2-оксіндолів є комплементарними тривимірним сайтам зв'язування найважливіших біомішеней (ферменти, рецептори, іонні канали) і, отже, становлять інтерес для пошуку нових біологічно активних речовин. Тому, за останні роки в науковій літературі значно зросла кількість публікацій присвячених розробці препаративних методів синтезу спіро-2-оксіндолів і біс-спірооксіндолів, вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей. Серед синтетичних похідних спіропіролооксіндолів, та їх біс-аналогів знайдені речовини з антибактеріальною, протигрибковою, противірусною, протизапальною, антиалергічною, протипухлинною, протисудомною дією. А на сьогоднішній день в умовах пандемії COVID-19 створення нових противірусних препаратів стає актуальним.

Спіроциклічні-2-оксіндоли відрізняються своєю унікальною тривимірною структурою. Все більше вчених розглядають спірооксіндоли як ліганди і використовують для комп'ютерного молекулярного моделювання. Такий підхід в

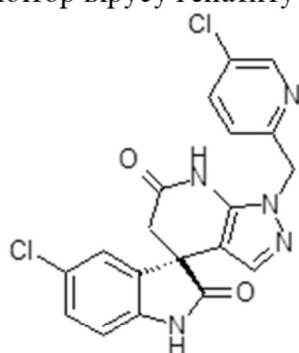
поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули потенційного біологічно активного спірооксіндолу та біорецептора, конфігурацію їх хіральных центрів, виміряти відстань між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер-іонних структур спірооксіндолу та біорецепторної ділянки його захвату. Так, завдяки пошуку речовин з наперед заданими фармакологічними властивостями серед похідних спірооксіндолів знайдено багато потенційних противірусних агентів:



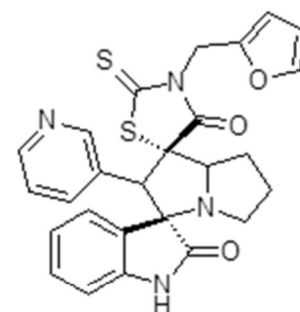
Інгібітор вірусу гепатиту С



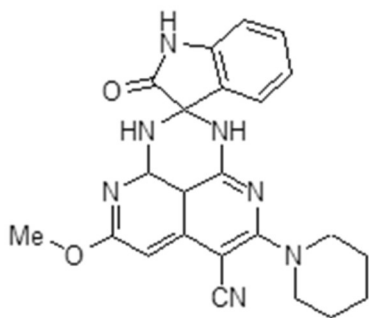
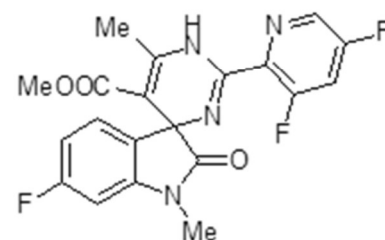
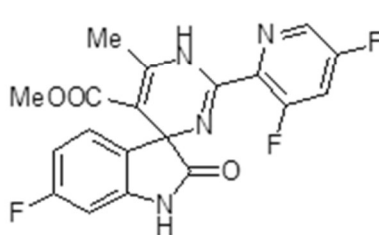
Інгібітор респіраторного синцитіального вірусу людини



Інгібітор вірусу Денге



Інгібітор вірусу грипу А

Інгібітор пікорнавірусу
PLA2G16

Інгібітори вірусу гепатиту В

Як видно з огляду, похідні спіро-2-оксіндолів та *біс*-спірооксіндолів виявляють широкий спектр біологічних властивостей та є перспективними класами хімічних сполук для пошуку на їх основі нових біологічно активних речовин. Є актуальною і розробка препаративних методів синтезу нових похідних спіро-2-оксіндолів і їх *біс*-аналогів та проведення фармакологічного скринінгу в даних рядах сполук.