

SINTEZA ȘI STUDIAREA SPIROOXINDOLILOR CU ACTIVITATEA ANTI-HIV

Natalia Sucman

Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: natalia_sucman@yahoo.com

INTRODUCERE

Conform unui număr mare de publicații spirooxindoli au proprietăți biologice diferite printre care se numără și activitatea anti-HIV [1, 2]. Se știe că unii dintre derivații de spirooxindol au o capacitate ridicată de a inhiba transcriptaza inversă HIV. Această capacitate se manifestă la concentrații apropiate de concentrațiile compușilor active în medicamentele anti-HIV contemporane ($EC_{50} = 50$ nM). Totuși, proprietățile biologice ale acestor derivați au fost determinate prin testarea amestecurilor racemice și nu a enantiomerilor individuali. Având în vedere faptul că adesea numai unul dintre enantiomeri este activ, se poate presupune că utilizarea derivaților puri din punct de vedere enantiomeric va crește activitatea la jumătate, ceea ce va reduce doza globală și, în consecință, va diminua toxicitatea compușilor.

SCOPUL LUCRĂRII

Dezvoltarea de noi compușiciu activitate antivirală, care vor fi mai active și mai puțin toxice decât cele existente.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost utilizați reactivi, metode și utilaj uzuali în sinteza organică fină. Pentru identificarea structurii nou-sintetizate a fost folosită spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN), analiza cu raze X.

REZULTATE

A fost efectuată sinteza enantioselectivă a spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Au fost obținute valori ridicate ale enantioselectivității (mai mult de 95% ee) cu o anumită modificare a structurii

substanței finale, dar aceasta a dus la o pierdere completă a proprietăților biologice ale moleculei, ceea ce poate fi explicat prin faptul că dimensiunea moleculei noi nu corespunde dimensiunii centrului activ al enzimelor. În scopul obținerii stereozomerilor individuali și a creșterii eficacității compușilor țintă, au fost obținuți niște derivați noi prin introducerea anumitor grupări asimetrice în structura moleculelor inițiale și separarea ulterioară a diastereomerilor formați.

CONCLUZII

A fost sintetizat un șir de compuși spirooxindolici, care au demonstrat activitatea semnificativă împotriva enzimelor retrovirale – integrază și transcriptaza inversă.

Cuvinte cheie: sinteză, spiro[ciclopropan-oxinol], citotoxicitate, activitatea antiretrovirală.

Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectelor cu cifru 20.80009.5007.17 și 20.80009.8007.14 ale Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare din Moldova (ANCD).

BIBLIOGRAFIE

- [1]. T. Jiang, K.L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y.-H. Wub, Y. He. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2105–2108.
- [2]. T. Jiang, K.L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, Badry Bursulaya, Tove Tuntland, Kanyin Zhang, D. Karanewsky, Y. He. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2109–2112.

SYNTHESIS AND STUDY OF SPIROOXINDOLS WITH ANTI-HIV ACTIVITY

Natalia Sucman

Organic Synthesis Laboratory,, Institute of Chemistry, Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Organic Synthesis Laboratory: natalia_sucman@yahoo.com

INTRODUCTION

According to a large number of publications spirooxindoles have different biological properties, including anti-HIV activity [1, 2]. Some spirooxindole derivatives are known to have a high ability to inhibit HIV reverse transcriptase. This ability is manifested at concentrations close to the concentrations of active compounds in contemporary anti-HIV drugs (EC50 = 50 nM). However, the biological properties of these derivatives were determined by testing racemic mixtures and not individual enantiomers. Given that often only one of the enantiomers is active, it can be assumed that the use of enantiomerically pure derivatives will increase activity by half, which will reduce the overall dose and, consequently, decrease the toxicity of the compounds.

THE AIM

of the paper is to develop new compounds with antiviral activity, which will be more active and less toxic than existing ones.

MATERIALS AND METHODS

Common reagents, methods and equipment were used in fine organic synthesis. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, X-ray analysis was used to identify the newly synthesized substances.

RESULTS

Enantioselective synthesis of spiro [cyclopropane-oxindoles] was performed. High values of enantioselectivity (more than 95% ee) were obtained with some modification of the structure of the final substance, but this led to a complete loss of the biological properties, which can be explained by the fact that the size of the new molecule does not

correspond to the size of the active center of the enzymes. In order to obtain the individual stereoisomers and to increase the efficacy of the target compounds, some new derivatives were obtained by introducing certain asymmetric groups in the structure of the initial molecules and the subsequent separation of the formed diastereomers.

CONCLUSIONS

A series of spirooxindole compounds were synthesized, which demonstrated significant activity against retroviral enzymes - integrase and reverse transcriptase.

Keywords: synthesis, spiro[cyclopropane-oxinol], cytotoxicity, antiretroviral activity.

The work was carried out within the projects 20.80009.5007.17 and 20.80009.8007.14 of the National Agency for Research and Development of Moldova (NARD).

BIBLIOGRAPHY

- [1]. T. Jiang, K.L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y.-H. Wub, Y. He. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2105–2108.
- [2]. T. Jiang, K.L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, Badry Bursulaya, Tove Tuntland, Kanyin Zhang, D. Karanewsky, Y. He. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2109–2112.