

Р. В. Луценко

## Похідні індолу та їхнє місце у фармакології

*Полтавський державний медичний університет*

*Ключові слова: індол, індолльні алкалоїди, заміщені індоли, фармакологічна дія похідних індолу*

Гетероциклічні сполуки відіграють значну роль у різних біологічних процесах організму людини, і багато з них використовуються в клінічній практиці завдяки різноманітним хімічним і біологічним властивостям. Серед них індол є однією з найперспективніших фармакологічно активних молекул [1].

Індолу та його похідним належить особлива роль у життєдіяльності живих організмів. Вони поширені в різних формах життя, функціонуючи як сигнальні молекули у прокаріотів і з більш різноманітними ролями в еукаріотах. Більшість індолів, що знаходяться в навколишньому середовищі, пов'язані з бактеріальними ферментами, які перетворюють триптофан на індол і його похідні. Незамінна амінокислота триптофан у рослинах перетворюється на фітогормон гетероауксин та інші індолльні алкалоїди, а в організмі тварин – на нейромедіатор серотонін [2].

Завдяки своїй хімічній реакційній здатності індол був модифікований для отримання великої кількості нових молекул, надалі успішно використаних як кандидати на ліки для різних захворювань. Засоби на основі індолу, такі як вінкростин (протираковий), резерпін (антигіпертензивний), амедалін (антидепресант) та багато інших, обґрунтовують лікарську та фармакологічну важливість індолу для покращання життя люди-

ни. Медичне значення індолів включає протигрибковий, протипротозойний, антитромбоцитарний, протиальцгеймерівський, антипаркінсонічний, антиоксидантний і протипухлинний потенціал, оскільки індол є універсальним фармакофором, привілейованим каркасом й особливою гетероциклічною сполукою з широким спектром фармакологічної активності завдяки різним механізмам дії [3].

Це придатна основа для відкриття ліків зі загальною властивістю нагадувати різні структури білка, що робить похідні індолу мультифункціональними структурами [4]. Останніми роками було проведено багато досліджень для синтезу та вивчення терапевтичних перспектив цієї групи; акцентовано увагу на зв'язок структура-активність, щоб виявити активні фармакофори різних аналогів індолу, відповідальні за окремі конкретні ефекти. Це запропонувало дослідникам платформу для розробки різноманітних нових похідних індолу, що характеризуються високою фармакологічною активністю зі зниженою токсичністю, меншою кількістю побічних ефектів [5–8].

*Мета дослідження* – розглянути фармакологічні властивості та застосування відомих препаратів і нових засобів серед похідних індолу.

*Матеріали та методи.* Для досягнення мети проаналізовано джерела літератури, які присвячені будові, фармакодинаміці, механізмам дії та показанням до застосування похідних індолу, що використовуються в

клініці або проходили клінічні випробування. На основі ознайомлення з назвами і рефератами статей для остаточного огляду було відібрано 62 джерела.

*Основна частина.* У фармакології широко відомі індольні алкалоїди. Вважають, що основними ефектами алкалоїдів з групи індолу, зокрема, алкалоїдів раувольфії, є седативний і снодійний ефекти [9]. Це дало змогу використовувати лікарські засоби на їхній основі в разі нервово-психічних розладів на фоні підвищеного артеріального тиску, а також безсоння та захворювань з розладами емоційної сфери [10]. При лікуванні шизофренії та алкогольних психозів резерпін може бути призначений у комбінації з нейролептиками, однак зараз цей та інші алкалоїди раувольфії використовуються, в основному, як антигіпертензивні засоби з симпатолітичним механізмом дії [11].

Являють інтерес й інші ефекти алкалоїдів з раувольфії зміїної. В екстракту кореня цієї рослини виявлено гіпоглікемічну, кардіопротекторну та протиатеросклеротичну дію [12]. Розглядаються перспективи корекції цими алкалоїдами ускладнень цукрового діабету [13]. За умов експерименту екстракт листя раувольфії зміїної виявляє протидіарейну активність [14]. В іншого різновиду раувольфії встановлено виражену протипухлинну дію [15].

До похідних індолу належать алкалоїди маткових ріжків [16]. У дегідрованих алкалоїдів переважає антигіпертензивний ефект, тоді як власне алкалоїди мають утеротонічну дію. Ерготамін є частковим агоністом  $\alpha$ -адренорецепторів і серотонінових (5-НТ<sub>2</sub>) рецепторів, тому має судинозвужувальну дію, стимулює скорочення матки й застосовується для підвищення тону м'язів та зупинки

післяпологових маткових кровотеч. Дигідроерготамін виявляє більшу селективність до  $\alpha$ -адренорецепторів і часткову селективність до 5-НТ-рецепторів. Ергометрин з більшою вибірковістю стимулюючого впливу на матку є агоністом  $\alpha$ -адренорецепторів, 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторів і частковим агоністом дофамінових (D<sub>2</sub>) рецепторів [17].

Деякі монотерпенові індольні алкалоїди взаємодіють з адренорецепторами. Аймалін (раубазин), алкалоїд раувольфії, є селективним антагоністом  $\alpha_1$ -адренорецепторів, завдяки чому має антигіпертензивний і антиаритмічний ефекти [18]. Алкалоїд йохімбе йохімбін є більш селективним стосовно  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Завдяки блокуванню пресинаптичних адренорецепторів препарат збільшує викид норадреналіну, що призводить до стимуляції симпатичної імпульсації та підвищення артеріального тиску. Йохімбін застосовувався для лікування еректильної дисфункції до появи більш досконалих препаратів і може застосовуватись нині в складі комбінованої терапії [19]. Встановлено, що цей алкалоїд добре переноситься, покращує стан центральної нервової системи і позитивно впливає на стан пацієнтів за деяких тривожних розладів [20]. Йохімбін також має перспективи в разі еректильної дисфункції на фоні цукрового діабету 2-го типу, зменшуючи прояви обох захворювань [21].

Індольні алкалоїди також виявлені в листі пасифлори. Екстракти цієї рослини проявляють виражені анксиолітичний і снодійний ефекти [22]. Основні біологічні ефекти пасифлори пов'язують з С-глікозидними флавоноїдами та індольними алкалоїдами  $\beta$ -карболіну (гармін, гарман, гармалін, гармол і гармалол). Речовини пасифлори застосовують у складі комбінованих анксиолітичних

і седативних засобів «Новопасит», «Централ-Б» і призначають при стресі, інсомнії, депресії [23].

Значний інтерес для медицини становить виражена протипухлинна активність біс-індольних алкалоїдів барвінку рожевого. Вона виявлена в галенових препаратів і в ізольованих алкалоїдів [24]. Найактивнішими з алкалоїдів є вінбластин і вінкрестин. Вони мають цитостатичну активність, блокують мітози пухлинних клітин на стадії метафази, хоча в деяких випадках з явищами резистентності [25].

У складі барвінку малого виявлено алкалоїд вінкамін. На його частку припадає 25–65 % від усіх індольних алкалоїдів цієї рослини. Вінкамін входить до складу таких препаратів, як вінкатон, вінкапан, девінкан. Він чинить судинорозширювальну, гіпотензивну й заспокійливу дію, в експерименті демонструє протипухлинні властивості [26]. Цей алкалоїд застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, вегето-судинних порушень, аритмій і невротичних станів. Вінкамін інгібує фосфодієстеразу, підвищує вміст цАМФ у тканинах мозку, посилює поглинання й обмін глюкози, покращує оксигенацію тканин мозку, підвищує розумову працездатність, полегшує процес запам'ятовування. Препарат гальмує адгезію й агрегацію тромбоцитів, зменшує в'язкість крові.

Похідним індолу є алкалоїд ібогаїн. Він є природною психоактивною речовиною, що міститься в рослинах сімейства *Arosynaceae*. Найвираженіший терапевтичний ефект ібогаїну спостерігається щодо зменшення або усунення залежності від опіоїдів, але він може бути корисним у лікуванні залежності від алкоголю, метамфетаміну та нікотину, а також позитивно впливає на невротичні розлади, не

пов'язані зі зловживанням психоактивними речовинами [27].

Хімічні замісники створюють широкий вибір структур похідних індолу. Зручною речовиною для синтезу нових речовин індольного ряду вважають оксоіндол і його гомологи. Серед них описано засоби з протипухлинною, протидіабетичною, антиоксидантною, антибактеріальною, протівірусною та антилейшманійною дією, аналгетичним та анксиолітичним ефектами [28–30]. Похідні ізоіндолу також мають різноманітну біологічну активність, зокрема, протипухлинну, протизапальну, ноотропну, анксиолітичну, седативну, антигіпертензивну, сечогінну, протимікробну та протипаразитарну, можуть інгібувати тромбін [31–33]. У похідних піридоіндолу встановлено виражену антиоксидантну активність, властивість інгібувати альдо-редуктазу і здатність зменшувати ускладнення діабету [34].

Серед похідних індолу є велика кількість засобів, що впливають на ефекторні органи та метаболізм. До таких препаратів, що останнім часом активно вивчаються, належить тегасерод – частковий агоніст 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторів. Він виявляє нейромедіаторну, секретолітичну дію та здатен стимулювати тонус і скорочувальну активність шлунково-кишкового тракту. Тегасерод виявився достатньо ефективним у лікуванні синдрому подразненого кишечника [35].

Вареспладиб – інгібітор Іа, V і X ізоформ секреторної фосфоліпази А2. Він активно досліджувався в лікуванні гострого коронарного синдрому [36]. Вареспладиб діє як протизапальний засіб, порушуючи перший етап утворення медіаторів запалення з арахідонової кислоти, а останнім часом вивчається як захисний агент проти отрути змій [37].

Чимало похідних індолу мають протидіабетичні властивості, прикладом може бути лідорестат – сильнодіючий селективний інгібітор альдо-редуктази, що вважається перспективним у лікуванні ускладнень цукрового діабету, зокрема ретинопатій, і при цьому має позитивний фармакокінетичний профіль [38].

Індольне кільце входить до складу базедоксифену. Це селективний модулятор рецепторів естрогену [39]. Він схвалений для профілактики та лікування постменопаузального остеопору. Комбінація базедоксифену з іншими засобами проходила клінічні випробування для лікування симптомів постменопаузи й дала обнадійливі результати за цукрового діабету типу 2. Також препарат розглядається з точки зору терапії раку молочної залози, маткових кровотеч, лікування ендометріозу.

До похідних індолу належить зафірлукаст – антагоніст цистеніл-лейкотрієнових рецепторів (CysLT1-рецептори), що використовується для лікування бронхіальної астми. Засіб виявляє протизапальну, протиастматичну та бронхолітичну дію, а також потужний антитромботичний ефект [40].

Наступним засобом серед похідних індолу є екопладиб – індольний інгібітор цитозольної фосфоліпази  $A_{2\alpha}$ , ефективний у лікуванні бронхіальної астми, остеоартриту, ревматоїдного артрити та больового синдрому [41].

Іншим засобом, в основі якого знаходиться індольне кільце, є індометацин, що використовується в багатьох країнах світу. Він належить до нестероїдних протизапальних препаратів і призначається для лікування лихоманки, болю, запалення, системних захворювань сполучної тканини та іншої патології. Індометацин виявляє свою дію шляхом інгібування продукції простагландинів [42].

Препарат з групи індолу правадолін (WIN 48098) виявляє виражені протизапальні та знеболювальні властивості. За хімічною будовою правадолін нагадує індометацин. Правадолін розробили у 1980-х роках як протизапальний засіб – інгібітор циклооксигенази, але препарат виявив виражену знеболювальну активність у дозах, які в 10 разів менші порівняно з протизапальними, що було пояснено агонізмом до канабіноїдних рецепторів [43].

Останніми роками успішно розвивається хімія оксоіндолів, що пов'язане з численними дослідженнями щодо синтезу та скринінгу перспективних фізіологічно активних речовин цієї групи. Однією з них є семаксаніб, що розроблявся як протипухлинний засіб. Він виявився потужним і селективним інгібітором Flk-1/KDR фактора росту ендотелію судин, рецептора тирозинкінази. Однак при лікуванні колоректального раку на III фазі клінічних випробувань подальші дослідження були припинені у зв'язку з недостатньою клінічною ефективністю.

На основі цього препарату синтезований інгібітор тирозинкінази нового покоління – сунітиніб, який випускається під комерційною назвою «Сутен». Цей засіб інгібує подібний тирозинкіназі-3 рецептор,  $\alpha$ - й  $\beta$ -рецептори тромбоцитарного фактора росту, рецептори фактора росту ендотелію судин, факторів стовбурних клітин, колоніє-стимулювального фактора, а також рецептори нейротрофічного гліального фактора, що відіграють провідну роль в ангиогенезі пухлин і проліферації пухлинних клітин [44]. Сунітиніб рекомендований для лікування онкологічних захворювань, особливо раку нирок [45].

Одним зі заміщених індолів, порівняно нещодавно впроваджених

у клінічну практику, виявився леналідомід (Revlimid) – похідне талідоміду. Леналідомід індукує проліферацію Т-лімфоцитів, підвищує синтез інтерлейкіну-2 та  $\gamma$ -інтерферону, збільшує цитотоксичну активність Т-кілерів. Препарат інгібує проліферацію клітин різних ліній гемопоетичних пухлин, гальмує ангиогенез. Крім того, препарат пригнічує синтез проангіогенного судинного ендотеліального фактора росту, інгібує секрецію прозапальних цитокінів і підвищує продукцію протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 [46]. Леналідомід використовується для лікування множинної мієломи та мієлодиспластичного синдрому. Також засіб проходить клінічні випробування для лікування лімфоми Ходжкіна, неходжкінських лімфом, хронічного лімфолейкозу та солідних ракових пухлин, зокрема таких. Побічні реакції після застосування цього препарату частіше зустрічаються при мієломній хворобі, однак не перевищують користь від препарату за рецидивуючої або резистентної множинної мієломи [47].

Апазиквон – сполука індолу та хінону є проліками й за хімічною будовою – аналогом мітоміцину С. Активні метаболіти алкілюють ДНК і викликають апоптоз [48]. Фармакологічну активність препарат виявляв щодо пухлин, зокрема сечового міхура. Апазиквон проходив клінічні випробування як препарат для лікування поверхнево розташованого раку сечового міхура.

Загалом застосування похідних індолу за онкологічної патології пов'язане з індукуванням апоптозу, інгібуванням ароматази, регуляцією рецепторів естрогену та інгібуванням тирозинкінази, зборки тубуліну та шляху NF $\kappa$ B/PI3/Akt/mTOR і HDAC [49].

Препарати на основі індолу є одним зі значущих ресурсів для розробки нових антирезистентних протипухлинних засобів. Вони мають потенціал діяти на різноманітні мішені в ракових клітинах і виявляти активність проти стійких до лікарських засобів видів раку. Більше того, деякі індолвмісні сполуки, такі як семаксаніб, сунітиніб, вінорельбін, вже застосовуються в клініці для лікування резистентного раку [5].

Крім засобів периферичної дії, серед похідних індолу існує чимало нейротропних засобів, і це не тільки індолні алкалоїди. Новий препарат зипрасидон, потужний блокатор D- і 5-HT-рецепторів, належить до похідних оксоіндолу [50]. Він схвалений для лікування шизофренії, біполярного захворювання, гострого збудження в хворих на шизофренію. Зипрасидон – атипичний антипсихотичний засіб, в якого встановлена також антидепресивна й анксиолітична дія [51].

Бінедалін (бінодалін) – похідне індолу, препарат з групи антидепресантів. Його механізм дії зумовлений селективним інгібуванням зворотного захоплення НА і відносно незначним впливом на зворотне захоплення 5-HT і дофаміну. Він досліджувався в 1980-х роках, але на фармацевтичному ринку не з'явився [52]. До нейротропних похідних індолу належить амедалін (УК-3540-1), що теж представляє групу антидепресантів. Препарат був синтезований на початку 1970-х років, але також ніколи не з'явився на фармацевтичному ринку [53]. Це селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, що суттєво не впливав на зворотне захоплення серотоніну та дофаміну, та не мав антигістамінних і антихолінергічних властивостей.

Роксіндол як похідне індолу спочатку був розроблений для лікування шизофренії. У клінічних випробуваннях його ефективність як антипсихотичного засобу викликала сумніви, однак у препараті встановили виражену антидепресивну й анксиолітичну дію. Також він досліджувався для лікування хвороби Паркінсона та пролактиноми [54]. За механізмом дії роксіндол є потужним селективним агоністом дофамінових авторецепторів. Препарат також інгібує поглинання 5-НТ і є агоністом 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів [55].

Сірамезин (Lu 28-179) є селективним агоністом сигма-рецепторів  $\alpha_2$  підтипу [56]. Препарат проходив клінічні випробування для лікування тривоги, однак ефективність на людині не було доведено. Водночас у нього виявлено антидепресивну дію [57] та здатність протидіяти ефектам кокаїну, модифікуючи глутаматергічну та дофамінергічну передачу в певних структурах головного мозку [58].

Тропісетрон є селективним конкурентним антагоністом 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів у периферичних тканинах і центральній нервовій системі й агоністом Н<sub>α7</sub>-холінорецепторів [59]. Препарат пригнічує блювотний рефлекс і відчуття нудоти, що виникають при застосуванні протипухлинних засобів.

До похідних індолу належить  $\beta$ -блокатор піндолол, відомий вже кілька десятиліть [60]. Механізм дії препарату полягає в неселективній блокаді  $\beta$ -адренорецепторів, у результаті чого знижується частота серцевих скорочень, пригнічується провідність, збудливість і скоротливість міокарда. Піндолол має внутрішню симпатоміметичну активність і мембраностабілізуючу дію, пригнічує автоматизм і виникнення ектопічних

ділянок. Препарат знижує артеріальний тиск, зменшує частоту нападів стенокардії та підвищує переносимість фізичних навантажень. Також він має пряму вазодилатуючу дію та знижує внутрішньоочний тиск.

Похідні індолу характеризуються не тільки впливом на макроорганізм, а й протимікробною активністю, зокрема противірусною. Заслуговує на увагу делавірдин – інгібітор ізоферменту P450 CYP3A4 (зворотної транскриптази), що в своїй основі має індольне кільце. Делавірдин використовується в комбінації з іншими засобами для лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини. Делавірдин порушує розмноження вірусу й уповільнює руйнування імунної системи [61].

До похідних індолу належить атевірдин – нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, що вивчався в контексті лікування інфекції, викликаній вірусом імунодефіциту людини [62]. Похідні індолу можуть інгібувати й інші віруси, наприклад, вірус лихоманки Денгу або SARS-CoV-2, що поки знаходиться на стадії вивчення [7, 8].

## Висновок

Отже, похідні індолу являють собою дуже важливий для фармакології клас молекул, активно вивчаються та мають значний клінічний потенціал. Частина з них добре відома та використовується в клінічній практиці, інші засоби досліджуються в клінічних випробуваннях. Як серед природних сполук, так і серед синтетичних гомологів індолу тривають пошуки перспективних речовин з вираженою фармакологічною активністю та низькою токсичністю, що здатні поповнити перелік існуючих лікарських засобів.

1. Medicinal perspective of indole derivatives: recent developments and structure-activity relationship studies. D. Kumar, S. Sharma, S. Kalra et al. *Curr. Drug Targets*. 2020. V. 21 (9). P. 864–891. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200310115327>.
2. Kumar P., Lee J. H., Lee J. Diverse roles of microbial indole compounds in eukaryotic systems. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2021. V. 96 (6). P. 2522–2545. <https://doi.org/10.1111/brv.12765>.
3. Kumari A., Singh R. K. Medicinal chemistry of indole derivatives: current to future therapeutic prospective. *Bioorg. Chem.* 2019. V. 89. P. 103021. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103021>.
4. Indole derivatives as multifunctional drugs: synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones. M. Demurtas, A. Baldisserotto, I. Lampronti et al. *Bioorg. Chem.* 2019. V. 85. P. 568–576. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.007>.
5. Current scenario of indole derivatives with potential anti-drug-resistant cancer activity. Y. Jia, X. Wen, Y. Gong, X. Wang. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. V. 200. 112359. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112359>.
6. Synthesis of indole derivatives as diabetics II inhibitors and enzymatic kinetics study of  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase along with their in-silico study. M. Taha, A. S. Alrashedy, N. B. Almandil et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021 V. 190. P. 301–318. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.207>.
7. Discovery of indole derivatives as novel and potent dengue virus inhibitors. D. Bardirot, M. Koukni, W. Smets et al. *J. Med. Chem.* 2018. V. 61 (18). P. 8390–8401. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00913>.
8. Synthesis and cytotoxic activity of novel indole derivatives and their in silico screening on spike glycoprotein of SARS-CoV-2. P. Gobinath, P. Packialakshmi, K. Vijayakumar et al. *Front. Mol. Biosci.* 2021. V. 8. P. 637989. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.637989>.
9. Study of the sedative effect of extract from tissue culture biomass of *Rauwolfia serpentina*. O. Y. Yadlovskiy, A. M. Demchenko, I. I. Konvalyuk et al. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2021. V. 2. P. 78–86. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.08>.
10. Bisong S., Brown R., Osim E. Comparative effects of *Rauwolfia vomitoria* and chlorpromazine on social behaviour and pain. *North Am. J. Med. Sci.* 2011. V. 3 (1). P. 48–54. <https://doi.org/10.4297/najms.2011.348>.
11. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof-of-concept study. M. Siddiqui, H. Bhatt, E. K. Judd et al. *Am. J. Hypertens.* 2020. V. 33 (8). P. 741–747. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa042>.
12. Azmi M. B., Qureshi S. A. *Rauwolfia serpentina* improves altered glucose and lipid homeostasis in fructose-induced type 2 diabetic mice. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016. V. 29 (5). P. 1619–1624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27731821/>.
13. Pathania S., Randhawa V., Bagler G. Prospecting for novel plant-derived molecules of *Rauwolfia serpentina* as inhibitors of aldose reductase, a potent drug target for diabetes and its complications. *PLoS ONE*. 2013. V. 8 (4). P. e61327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061327>.
14. Antidiarrhoeal activity of leaf methanolic extract of *Rauwolfia serpentina*. I. I. Ezeigbo, M. I. Ezeja, K. G. Madubuike et al. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012. V. 2 (6). P. 430–432. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60070-7](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60070-7).
15. Yu J., Ma Y., Drisko J. Antitumor activities of *Rauwolfia vomitoria* extract and potentiation of carboplatin effects against ovarian cancer. *Cur. Ther. Res.* 2013. V. 75. P. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.04.001>.
16. Schardl C. L., Panaccione D. G., Tudzynski P. Ergot alkaloids – biology and molecular biology. *Alkaloids Chem. Biol.* 2006. V. 63. P. 45–86. [https://doi.org/10.1016/s1099-4831\(06\)63002-2](https://doi.org/10.1016/s1099-4831(06)63002-2).
17. A role for adrenergic receptors in the uterotonic effects of ergometrine in isolated human term non-laboring myometrium. R. A. Fanning, F. Sheehan, C. Leyden et al. *Anesth. Analg.* 2017. V. 124 (5). P. 1581–1588. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001765>.
18. Ajmaline testing and the brugada syndrome. A. Rizzo, G. Borio, J. Sieira et al. *Am. J. Cardiol.* 2020. V. 135. P. 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.024>.
19. Wibowo D. N. S. A., Soebadi D. M., Soebadi M. A. Yohimbine as a treatment for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Turk. J. Urol.* 2021. V. 47 (6). P. 482–488. <https://doi.org/10.5152/tud.2021.21206>.
20. Holmes A., Quirk G. J. Pharmacological facilitation of fear extinction and the search for adjunct treatments for anxiety disorders – the case of yohimbine. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. V. 31 (1). P. 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.10.003>.
21. Tanweer M. S., Fatima A., Rahimnadjad M. K. Yohimbine can be the new promising therapy for erectile dysfunction in type 2 diabetics. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010. V. 60 (11). P. 980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375213/>.
22. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. M. Miroddi, G. Calapai, M. Navarra et al. *J. Ethnopharmacol.* 2013. V. 150 (3). P. 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>.

23. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders – a systematic review. K. Janda, K. Wojtkowska, K. Jakubczyk et al. *Nutrients*. 2020. V. 12 (12). P. 3894. <https://doi.org/10.3390/nu12123894>.
24. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: looking back, peering ahead. E. Martino, G. Casamassima, S. Castiglione et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. V. 28 (17). P. 2816–2826. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.044>.
25. Zhang Y., Yang S. H., Guo X. L. New insights into Vinca alkaloids resistance mechanism and circumvention in lung cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 96. P. 659–666. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.041>.
26. Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. S. Al-Rashed, A. Baker, S. S. Ahmad et al. *Bioorg. Chem.* 2021. V. 107. P. 104626. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104626>.
27. Corker J. M. Ibogaine as a treatment for substance misuse: potential benefits and practical dangers. *Prog. Brain Res.* 2018. V. 242. P. 217–257. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.005>.
28. Oxindole: a chemical prism carrying plethora of therapeutic benefits. M. Kaur, M. Singh, N. Chadha, O. Silakari. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. V. 123. P. 858–894. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.011>.
29. Dhokne P., Sakla A. P., Shankaraiah N. Structural insights of oxindole based kinase inhibitors as anticancer agents: recent advances. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. V. 216. P. 113334. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113334>.
30. Lutsenko R. V., Vakhnenko A. V., Vlasova E. V. Research of the protection actions of derived 2-oxindole in acute stress. *Wiad. Lek.* 2017. V. 70 (1). P. 57–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343195/>.
31. Bhatia R. K. Isoindole derivatives: propitious anticancer structural motifs. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. V. 17 (2). P. 189–207. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160530154100>.
32. Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonic anhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl)acryloyl) phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione derivatives. U. M. Kocyigit, Y. Budak, M. B. Gürdere et al. *Bioorg. Chem.* 2017. V. 70. P. 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.12.001>.
33. Synthesis and nootropic activity of some 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one derivatives structurally related with piracetam. A. Reyes, L. Huerta, M. Alfaro, A. Navarrete. *Chem. Biodivers.* 2010. V. 7 (11). P. 2718–2726. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900269>.
34. Carboxymethylated pyridoindole antioxidants as aldose reductase inhibitors: synthesis, activity, partitioning, and molecular modeling. M. Stefek, V. Snirc, P. O. Djoubissie et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2008. V. 16 (9). P. 4908–4920. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.03.039>.
35. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. V. N. Madia, A. Messori, F. Saccoliti et al. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2020. V. 19 (4). P. 342–369. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190911121306>.
36. Karakas M., Koenig W. Varespladib methyl, an oral phospholipase A2 inhibitor for the potential treatment of coronary artery disease. *IDrugs*. 2009. V. 12 (9). P. 585–592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697278/>.
37. Exploration of the inhibitory potential of varespladib for snakebite. Y. Wang, J. Zhang, D. Zhang et al. *Envenomation. Molecules*. 2018. V. 23 (2). P. 391. <https://doi.org/10.3390/molecules23020391>.
38. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. A. S. Grewal, S. Bhardwaj, D. Pandita et al. *Mini Rev. Med. Chem.* 2016. V. 16 (2). P. 120–162. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150909143737>.
39. Palacios S., Mejía Ríos A. Bazedoxifene/conjugated estrogens combination for the treatment of the vasomotor symptoms associated with menopause and for prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Drugs Today (Barc)*. 2015. V. 51 (2). P. 107–116. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.2.2281023>.
40. Zafirlukast is a broad-spectrum thiol isomerase inhibitor that inhibits thrombosis without altering bleeding times. L. M. Holbrook, S. J. Keeton, P. Sasikumar et al. *Br. J. Pharmacol.* 2021. V. 178 (3). P. 550–563. <https://doi.org/10.1111/bph.15291>.
41. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2. A. Nikolaou, M. G. Kokotou, S. Vasilakaki, G. Kokotos *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2019. V. 1864 (6). P. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>.
42. Munjal A., Allam A. E. Indomethacin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
43. Howlett A. C., Thomas B. F., Huffman J. W. The spicy story of cannabimimetic indoles. *Molecules*. 2021. V. 26 (20). P. 6190. <https://doi.org/10.3390/molecules26206190>.
44. Sunitinib: ten years of successful clinical use and study in advanced renal cell carcinoma. R. J. Motzer, B. Escudier, A. Gannon, R. A. Figlin. *Oncologist*. 2017. V. 22 (1). P. 41–52. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0197>.
45. Current evidence and the evolving role of sunitinib in the management of renal cell carcinoma. V. Noronha, A. Joshi, G. Bakshi et al. *Indian J. Cancer*. 2016. V. 53 (1). P. 102–108. <https://doi.org/10.4103/-509X.180824>.



46. Galustian C., Dalgleish A. Lenalidomide: a novel anticancer drug with multiple modalities. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009. V. 10 (1). P. 125–133. <https://doi.org/10.1517/14656560802627903>.
47. Dimopoulos M. A., Terpos E. Lenalidomide: an update on evidence from clinical trials. *Blood Rev.* 2010. V. 24, Suppl 1. P. 21–26. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(10\)70005-9](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(10)70005-9).
48. Yutkin V., Chin J. Apaziquone as an intravesical therapeutic agent for urothelial non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012. V. 21 (2). P. 251–260. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.646081>.
49. Recent development in indole derivatives as anticancer agent: a mechanistic approach. N. Devi, K. Kaur, A. Biharee, V. Jaitak. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2021. V. 21 (14). P. 1802–1824. <https://doi.org/10.2174/1871520621999210104192644>.
50. Younce J. R., Davis A. A., Black K. J. A systematic review and case series of ziprasidone for psychosis in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2019. V. 9 (1). P. 63–71. <https://doi.org/10.3233/JPD-181448>.
51. Macaluso M., Preskorn S. H. Knowledge of the pharmacology of antidepressants and antipsychotics yields results comparable with pharmacogenetic testing. *J. Psychiatr. Pract.* 2018. V. 24 (6). P. 416–419. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000345>.
52. Pharmacological profile of binedaline, a new antidepressant drug. D. Morin, R. Zini, S. Urien, J. P. Tillement. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989. V. 249 (1). P. 288–296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2540319/>.
53. Saini T., Kumar S., Narasimhan B. Central nervous system activities of indole derivatives: an overview. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2015. V. 16 (1). P. 19–28. <https://doi.org/10.2174/1871524915666150608103224>.
54. Klimke A., Klieser E. Antipsychotic efficacy of the dopaminergic autoreceptor agonist EMD 49980 (Roxindol). Results of an open clinical study. *Pharmacopsychiatry.* 1991. V. 24 (4). P. 107–112. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014451>.
55. Seyfried C. A., Adam G. Studies on the interaction of roxindole with brain monoamine oxidases and dopaminergic neurones *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacol. Toxicol.* 1994. V. 74 (6). P. 314–320. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01366.x>.
56. Lu 28-179 labels a sigma(2)-site in rat and human brain. K. K. Søby, J. D. Mikkelsen, E. Meier, C. Thomsen. *Neuropharmacology.* 2002. V. 43 (1). P. 95–100. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00071-0).
57. Sánchez C., Papp M. The selective sigma2 ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behav. Pharmacol.* 2000. V. 11 (2). P. 117–124. <https://doi.org/10.1097/00008877-200004000-00003>.
58. The sigma-2 receptor selective agonist siramesine (Lu 28-179) decreases cocaine-reinforced pavlovian learning and alters glutamatergic and dopaminergic input to the striatum. A. M. Klawonn, A. Nilsson, C. F. Rådberg et al. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. P. 714. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00714>.
59. Yang Y., Zhang L. A narrative review of tropisetron and palonosetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Chin. Clin. Oncol.* 2020. V. 9 (2). P. 17. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.11.02>.
60. Golightly L. K. Pindolol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses, and adverse effects. *Pharmacotherapy.* 1982. V. 2 (3). P. 134–147. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1982.tb04521.x>.
61. Scott L. J., Perry C. M. Delavirdine: a review of its use in HIV infection. *Drugs.* 2000. V. 60 (6). P. 1411–1444. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060060-00013>.
62. Concentration-targeted phase I trials of atevirdine mesylate in patients with HIV infection: dosage requirements and pharmacokinetic studies. The ACTG 187 and 199 study teams. G. D. Morse, R. C. Reichman, M. A. Fischl et al. *Antiviral Res.* 2000. V. 45 (1). P. 47–58. [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(99)00073-x).

## **Р. В. Луценко**

### **Похідні індолу та їхнє місце у фармакології**

Завдяки своїй хімічній реакційній здатності індол був модифікований для отримання великої кількості нових молекул, які надалі були успішно використані як лікарські засоби за різних захворювань. Останніми роками проведено багато досліджень з синтезу та вивчення терапевтичних перспектив цієї групи; акцентовано увагу на зв'язок структура-активність, щоб виявити активні фармакофори та запропонувати платформу для розробки нових похідних індолу.

*Мета дослідження* – розглянути фармакологічні властивості та застосування відомих препаратів і нових засобів серед похідних індолу.

Для досягнення мети проаналізовано джерела літератури, які присвячені будові, фармакодинаміці, механізму дії та показанням похідних індолу, що застосовуються в клініці або проходили клінічні випробування.

У фармакології широко відомі індольні алкалоїди, зокрема, алкалоїди раувольфії зміїної (резерпін, аймалін), маткових ріжків (ергометрин, ерготамін), йохімбе (йохімбін), пасифлори (у складі препаратів «Новопасит», «Централ-Б»), барвінку рожевого (вінбластин і вінкристин), барвінку малого (вінкамін), ібоги (ібогаїн). Хімічні замісники створюють широкий вибір структур похідних індолу (оксоіндоли, ізоіндоли, піридоіндоли). Серед них велика кількість засобів, що впливають на ефекторні органи та метаболізм, справляють протизапальну, бронхолітичну, гіпоглікемічну й остеопротекторну дію, регулюють функції шлунково-кишкового тракту. До цих препаратів належать індометацин, правадолін, зафірлукаст, екопладиб, вареспладиб, лідорестат, базедоксифен, тегасерод. Існують заміщені індоли з протипухлинною дією (сунітиніб, леналідомід, апазиквон та інші), яка пов'язана з індукуванням апоптозу, інгібуванням ароматази, регуляцією рецепторів естрогену, інгібуванням тирозинкінази чи зборки тубуліну. Серед похідних індолу чимало нейротропних засобів, і це не тільки індольні алкалоїди. До них належать зипрасидон (атиповий нейролептик), роксіндол (анксиолітик і антидепресант з протипарокінсонічною дією), сірамезин (анксиолітик і антидепресант), тропісетрон (протиблювотний засіб), піндолол (бета-адреноблокатор). Похідні індолу характеризуються не тільки впливом на макроорганізм, а й протимікробною, зокрема протівірусною активністю: наприклад, делавірдин й атевірдин призначені для лікування інфекції, спричиненої вірусом імунodefіциту людини.

Отже, похідні індолу є важливим для фармакології класом молекул, що активно вивчаються та мають значний клінічний потенціал. Як серед природних сполук, так і серед синтетичних гомологів індолу тривають пошуки перспективних речовин з вираженою фармакологічною активністю та низькою токсичністю, які здатні поповнити перелік існуючих лікарських засобів.

*Ключові слова: індол, індольні алкалоїди, заміщені індоли, фармакологічна дія похідних індолу*

**Р. В. Луценко**

### **Производные индола и их место в фармакологии**

Благодаря своей химической реакционной способности индол был модифицирован для получения большого количества новых молекул, в дальнейшем успешно использованных в качестве лекарственных средств при различных заболеваниях. В последние годы проведено много исследований по синтезу и изучению терапевтических перспектив веществ этой группы; акцентировано внимание на связь структура-активность, чтобы выявить активные фармакофоры и предложить платформу для разработки новых производных индола.

*Цель исследования* – рассмотреть фармакологические свойства и применение известных препаратов и новых средств среди производных индола.

Для достижения цели проанализированы источники литературы, посвященные строению, фармакодинамике, механизмам действия и показаниям производных индола, которые применяются в клинике или проходили клинические испытания.

В фармакологии широко известны индольные алкалоиды, в частности алкалоиды раувольфии змеиной (резерпин, аймалин), спорыньи (ергометрин, эрготамин), йохимбе (йохимбин), пассифлоры (в составе препаратов «Новопасит», «Центравин-Б»), барвинка розового (винбластин, винкристин), барвинка малого (винкамин), ибоги (ибогаин). Химические заместители создают широкий выбор структур производных индола (оксоиндолы, изоиндолы, пиридоиндолы). Среди них большое количество средств, которые влияют на эффекторные органы и метаболізм, оказывают противовоспалительное, бронхолитическое, гипоглікеміческое и остеопротекторное действие, регулируют функции желудочно-кишечного тракта. К таким препаратам относятся индометацин, правадолін, зафірлукаст, екопладиб, вареспладиб, лідорестат, базедоксифен, тегасерод. Существуют замещенные индолы с противоопухолевым действием (сунитиниб, леналидомиид, апазиквон и другие), которое связано с индуцированием апоптоза, ингибированием ароматазы, регуляцией рецепторов эстрогена, ингибированием тирозинкіназы или сборки тубуліна. Среди производных индола немало нейротропных средств, и это не только индольные алкалоиды. К ним относятся зипрасидон (атипичный нейролептик), роксіндол (анксиолітик і антидепресант с протівопаркінсонічним действием), сірамезин (анксиолітик і антидепресант), тропісетрон (противорвотное средство), піндолол (бета-адреноблокатор). Производные индола характеризуются не только влиянием на макроорганізм, но и протівомікробной активностью, в частности, протівовірусной: например, делавірдин и атевірдин назначают для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Таким образом, производные индола представляют важный для фармакологии класс молекул, активно изучаются и имеют значительный клинический потенциал. Как среди природных соединений, так и среди синтетических гомологов индола продолжаются поиски перспективных веществ, обладающих выраженной фармакологической активностью и низкой токсичностью, способных пополнить перечень существующих лекарственных средств.

*Ключевые слова: индолы, индольные алкалоиды, замещенные индолы, фармакологическое действие производных индола*

---

---

**R. V. Lutsenko**

## **Indole derivatives and their place in pharmacology**

Due to its chemical reactivity, indole was modified to obtain a large number of new molecules, which were later successfully used as drugs for various diseases. In recent years, many studies have been conducted on the synthesis and investigation of the therapeutic prospects of this compounds, focused on the structure-activity relationship to identify active pharmacophores and offer a platform for the development of new indole derivatives.

*The purpose of the study* is to consider the pharmacological properties and use of known drugs and new remedies among indole derivatives.

To achieve the goal, literary sources devoted to the structure, pharmacodynamics, mechanisms of action and indications of indole derivatives used in the clinic or undergoing clinical trials were analyzed.

In pharmacology, indole alkaloids are widely known, in particular, alkaloids of rauwolfia (reserpine, aimaline), ergot (ergometrine, ergotamine), yohimbe (yohimbine), passionflower (as part of the drugs «Novopasit», «Central-B»), pink periwinkle (vinblastine and vincristine), minor periwinkle (vincamine), iboga (ibogaine). Chemical substitutes create a wide selection of structures of indole derivatives (oxindoles, isoindoles, pyridoindoles). Among them, there is a large number of agents that affect effector organs and metabolism, exerting anti-inflammatory, broncholytic, hypoglycemic or osteoprotective action, regulating the functions of the gastrointestinal tract. These drugs include indomethacin, pravadolol, zafirlukast, ecopladib, varespladib, lidorestat, bazedoxifene, and tegaserod. There are substituted indoles with antitumor properties (sunitinib, lenalidomide, apaziquone and others), which associated with induction of apoptosis, inhibition of aromatase, regulation of estrogen receptors, inhibition of tyrosine kinase, or tubulin assembly. There are many neurotropic agents among indole derivatives, and these are not only indole alkaloids. These include ziprasidone (an atypical antipsychotic), roxindol (an anxiolytic and antidepressant with antiparkinsonian action), siramesin (an anxiolytic and antidepressant), tropisetron (antiemetic), pindolol (beta-adrenergic blocker). Indole derivatives are characterized not only by their effect on the macroorganism, but also by antimicrobial, in particular, antiviral activity: for example, delavirdine and atevirdine are used for the treatment of HIV infection.

Therefore, indole derivatives represent an important class of molecules for pharmacology, are actively studied and have significant clinical potential. The search for promising substances with pronounced pharmacological activity and low toxicity is still going on both among natural compounds and synthetic homologues of indole to replenish the list of existing drugs.

*Key words:* indole, indole alkaloids, substituted indoles, pharmacological effect of indole derivatives

*Конфлікт інтересів відсутній.*

### **ORCID ID автора:**

Луценко Р. В. – ORCID ID 0000 0003 0277 0458.

---

*Надійшла: 3 серпня 2022 р.*

*Прийнята до друку: 26 жовтня 2022 р.*

**Контактна особа:** Луценко Руслан Володимирович, доктор медичних наук, кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармації, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 99 934 80 01. Електронна пошта: farmaluru@gmail.com