

Biologicznie ważne substancje zawierające pierścień pirolu – działanie i występowanie

Jacek Kujawski¹, Anna Janusz¹, Weronika Kuźma¹, Marcin Ożarowski^{2,3}, Radostaw Kujawski^{2,4}

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, Poznań

² Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Oddział Roślin Zielarskich, Poznań

³ Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Pracownia Neurobiologii, Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Jacek Kujawski, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: jacekkuj@ump.edu.pl

Zagadnienie mechanizmu działania leków jest podstawowym i bodajże najbardziej istotnym problemem, jakim zajmuje się intensywnie rozwijająca się gałąź wiedzy – farmakologia. Zrozumienie, w jaki sposób dana substancja lecznicza wywołuje zmiany czynności komórki, tkanki, narządu czy organizmu umożliwia efektywne i bardziej bezpieczne stosowanie leków, a w niektórych stanach patologicznych pozwala na lepsze zrozumienie zmian biochemicznych zachodzących w przebiegu danej jednostki chorobowej. Podanie leku powoduje wystąpienie odpowiedzi ze strony komórek czy tkanek. Substancja lecznicza, działając na określoną tkankę, może zwiększyć lub hamować jej czynność. Analiza interakcji lek-receptor nierozzerwalnie wiąże się z ogólnie rozumianą ciekawością ludzką, czego naturalną konsekwencją są nieustanne próby odnajdywania nowych substancji leczniczych podejmowane na całym świecie. W dynamicznym nurcie poszukiwania nowych leków znamieną rolę odgrywa interesująca gałąź wiedzy, jaką jest chemia medyczna. Dzięki postępowi zarówno w metodach syntezy, rozdziatu, jak i w technikach biochemicznych, począwszy od końca lat czterdziestych XX wieku stało się możliwe bardziej racjonalne podejście w poszukiwaniu leków – jako element tych badań wprowadzono projektowanie leków [1, 2]. Metody poszukiwania nowych substancji o potencjalnym działaniu terapeutycznym, przewidywanie ich aktywności biologicznej i działania toksycznego oraz metodyka badań naukowych nowych produktów leczniczych przeszły w minionym czasie rewolucyjne zmiany [3–5]. W niniejszym opracowaniu omówiono pewne zagadnienia związane z tzw. racjonalnym projektowaniem leków (ang. *rationalized drug design*) oraz dokonano przeglądu niektórych

Important biologically active compounds containing pyrrole moiety.

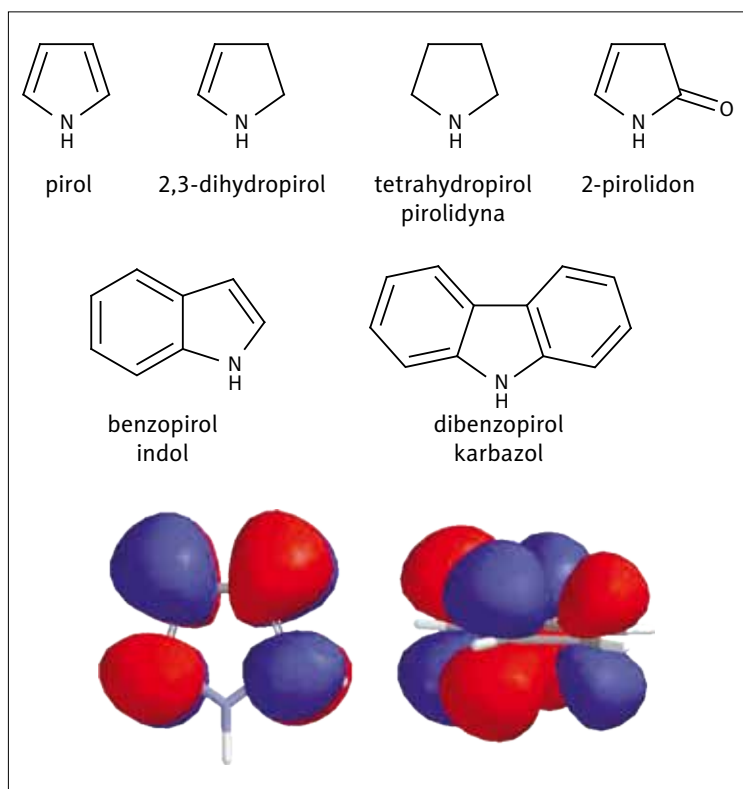
Activity and occurrence · Medicinal chemistry is a very important and useful tool insuring effective development of new drugs. There are many synthetic and natural substances containing pyrrole moiety with significant activity, which have become a target molecule for new 'drug-like' compounds. To better understand of rationalized drug design the importance of some terms and processes playing an essential role in modern pharmacy (e.g. *pro-drugs*, *in silico prediction*, *molecular modelling*, *bioisosterism*) were emphasized and the main classes of drugs in Poland and UE and alkaloids with pyrrole ring in its structure (neuroleptics, non-steroidal anti-inflammatory, nootropic, inhibitory-angiotensin converting enzyme and antiemetic drugs, β -adrenolytics, statins, drugs used in the treatment of insomnia, migraine, Parkinson disease and erection disorders) were reviewed as well.

Keywords: pro-drugs, in silico prediction, molecular modelling, bioisosterism, drugs containing pyrrole moiety.

© Farm Pol, 2010, 66(2): 117-125

klas leków oraz związków biologicznie aktywnych zawierających w swej strukturze - często występujący w świecie ożywionym, interesujący również pod względem aktywności chemicznej – pierścień pirolu (**rycina 1**).

Zasadniczo leki użyteczne klinicznie nie są rezultatem przypadkowych odkryć (wyjątkami są: penicyliny i chlordiazepoksyd) [1]. Bardziej prawdopodobne jest odnalezienie cząsteczki zwanej strukturą wiadącą (ang. *target molecule – TM*). Jest to prototypowy związek wykazujący pożądane właściwości biologiczne i farmakologiczne. Cechować się jednak może niekorzystnymi parametrami opisującymi jego zachowanie w warunkach *in vitro* i *in vivo*,



Rycina 1. Struktura pirolu i jego wybranych pochodnych; poniżej orbitale atomowe w pierścieniu pirolu

w tym np. toksycznością bądź słabą rozpuszczalnością. Modyfikacje struktury wiodącej mają na celu zwiększenie aktywności i zmniejszenie lub wręcz wyeliminowanie działań niepożądanych. Nie jest to jednak gwarantem sukcesu i wprowadzenia leku na rynek farmaceutyczny. Mniej niż 1/100 0000 związków uzyskanych w toku prac badawczych pojawia się na rynku, a same badania pochłaniają około 10 lat wyteżonej pracy naukowej i olbrzymie nakłady finansowe [6]. Od dawna wiadomo, iż niektóre substancje lecznicze swoje działanie terapeutyczne wykazują po endogennej aktywacji. Mając na względzie powyższy fakt, w 1958 roku wprowadzono pojęcie pro-leku (ang. *pro-drug*), jako substancji, która po podaniu ulega zmianom prowadzącym do powstania związku skutecznie reagującego z receptorem. Celem tworzenia pro-leków (**tabela 1**) jest optymalizacja różnych właściwości [7, 8]:

Tabela 1. Przykłady pro-leków zawierających ugrupowania chemiczne ulegające rozkładowi

Grupa terapeutyczna leku	Lek macierzysty	Pro-lek
Penicyliny	<i>Ampicillin</i>	<i>Bacampicillin</i>
Cefalosporyny	<i>Cefuroxime</i> <i>Cefetamet</i>	<i>Cefuroxime axetil</i> <i>Cefetamet pivoxil</i>
Makrolidy	<i>Erythromycin</i>	<i>Erythromycin propanoate</i>
Leki beta-adrenolityczne	<i>Timolol maleate</i>	<i>Timolol benzoate</i>
Witaminy	<i>Retinol</i>	<i>Retinol acetate</i>

- polepszenie parametrów farmakokinetycznych, np. absorpcji, dystrybucji: biotransformacji, osiągnięcie efektu przedłużonego działania,
- zwiększenie selektywności,
- zmniejszenie toksyczności i działań niepożądanych,
- spotęgowanie działania poprzez synergistyczne działanie dwóch leków,
- ułatwienie w zakresie technologii postaci leku,
- polepszenie cech organoleptycznych,
- zwiększenie trwałości leku.

Największym problemem w poszukiwaniu nowych leków jest znalezienie struktury wiodącej. Istotne jest przy tym opracowanie odpowiedniej metody oznaczania danej aktywności biologicznej z wykorzystaniem otrzymanego w toku prac badawczych związku aktywnego. Test biologiczny (badania przesiewowe) jest metodą porównującą w układzie biologicznym aktywności analitu z aktywnością związku referencyjnego (tj. o znanej, zdefiniowanej aktywności) [9]. Znamienna jest przy tym różnica pomiędzy aktywnością danego związku a siłą jego działania. Poprzez aktywność rozumiemy rodzaj działania farmakologicznego (np. przeciwnowotworowe, przeciwlękowe), natomiast siła działania określa stopień tej aktywności [9]. Niektóre badania biologiczne (lub przesiewowe) rozpoczynają się testami *in vitro*, np. badanie hamowania enzymów, czy antagonizmu wobec danego receptora. Inne testy mające na celu poznanie wpływu badanych substancji na bardziej złożone procesy biochemiczne i fizjologiczne, jak np. badanie aktywności przeciwdrgawkowej prowadzone na modelu zwierzęcym, są testami *in vivo*. Zasadniczo testy *in vitro* są szybsze i tańsze. Do 1935 roku (tj. odkrycia sulfonamidów) badania przesiewowe były w gruncie rzeczy jedynym sposobem testowania aktywności biologicznej nowych związków. Obecnie odgrywają one nieco mniejszą rolę, jednak stanowią one nadal istotne narzędzie poszukiwania struktur wiodących [7–9].

Na dynamiczny rozwój współczesnej farmacji w aspekcie badań nad nowymi lekami ma wpływ: analiza metabolizmu leków [10, 11] oraz, co w ostatnim czasie jest szeroko dyskutowane na arenie międzynarodowej, obserwacje kliniczne [12, 13], kluczową rolę w ogólnie rozumianym chemizmie leków odgrywają modyfikacje struktury wiodącej z wykorzystaniem zjawiska bioizosteryzmu [9]. Bioizostery to podstawniki lub grupy wykazujące podobieństwo właściwości fizycznych lub chemicznych i na ogół biologicznych (**tabela 2**). Dzieli się je na klasyczne i nieklasyczne. Te ostatnie nie mają tej samej liczby atomów ani nie podlegają sterycznym (przestrzennym) i elektronowym regułom klasycznych izosterów. Cechują się jednak podobną aktywnością biologiczną. Dane przytoczone w **tabeli 2** wskazują niewątpliwie, iż bioizosteryzm może być owocnym sposobem modyfikacji struktury wiodącej skutkującej zmianą

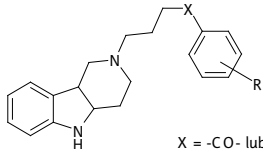
jednego z parametrów fizykochemicznych cząsteczki, jak np.: jej wielkości i kształtu, rozkładu elektronów, rozpuszczalności substancji w tłuszczach, hydrofilności, pK_a (kwasowości) oraz reaktywności. Warunkiem skutecznego działania leku jest jego dotarcie do odpowiedniego miejsca działania i związanie się ze swoistym dla niego receptorem. Z tego też powodu wszelkie modyfikacje mogą powodować jeden lub wiele poniższych skutków [9]:

- strukturalne – jeśli grupa zamieniona przez bioizoster odgrywa rolę w utrzymaniu szczególnej geometrii grup funkcyjnych, istotne wówczas znaczenie mają wielkość, kształt i wiązania wodorowe,
- oddziaływania z receptorem – jeśli zmodyfikowana reszta uczestniczy w specyficznych oddziaływaniach z receptorem bądź enzymem, ważne są wszystkie wymienione parametry z wyjątkiem lipofilowości/hydrofilowości,
- farmakokinetyka – jeśli zmienione ugrupowanie odgrywa istotną rolę w procesach *LADME* (ang. *liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion* – uwalniania, absorpcji, transportu, metabolizmu i wydalaniu substancji czynnej), znaczący wpływ odgrywają: lipofilowość/hydrofilowość, pK_a oraz ewentualnie tworzone wiązania wodorowe,
- metabolizm – ważnym parametrem wpływającym na metabolizm leku jest jego reaktywność.

W kontekście powyższych rozważań warto pamiętać, iż np. modyfikacja grup funkcyjnych, biorących udział w wiązaniu, obniża lipofilowość cząsteczki i zmniejsza jej zdolność do przenikania przez błony komórkowe. Wprowadzenie do istniejącego układu chemicznego podstawników lipofilowych (np. grupy nitrowej $-NO_2$, estrowej $-COOR$ i innych ugrupowań elektronossących określanymi w literaturze chemicznej jako EWG – ang. *electron-withdrawing group*) w miejscu odległym od tego, które bierze udział w wiązaniu z receptorem, zwiększa zdolność transportu zmodyfikowanej pochodnej w komórkach [7–10]. Omówione dotychczas zagadnienia związane z badaniem zależności pomiędzy budową a działaniem leku określane są skrótem SAR (ang. *structure-activity relationship*), a ich ocena ilościowa opisywana jest kwantyfikatorem QSAR (ang. *quantitative* – ilościowy).

Poruszana tematyka, dotycząca projektowania leków, sygnalizuje jedynie kluczowe problemy przed jakimi stoi dzisiejsza nauka oraz pozwala przybliżyć niektóre zagadnienia związane z przewidywaniem i oceną aktywności biologicznej substancji organicznych. Należy przy tym podkreślić, iż spośród nieustannie wzrastającej liczby otrzymywanych związków organicznych aktywnych biologicznie niezwykle ważną grupę stanowią leki posiadające w swej strukturze pierścienie heterocykliczne, w tym układ pirolu i jego pochodnych (**rycina 1**), niezwykle interesujących pod względem właściwości elektronowych, reaktywności i użyteczności w syntezie organicznej

Tabela 2. Przykłady bioizosteryzmu – izostery klasyczne i nieklasyczne

Izostery	Rodzaj, grupa	Przykłady
Klasyczne	Jednowartościowe grupy i atomy	$-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, CH_3 , NH_2 , OH , F , Cl
Klasyczne	Równoważniki pierścienia	$-CH=CH-$, $-S-$ (np. benzen, tiofen)
Nieklasyczne	Grupa hydroksylowa	$-OH$, $-NH(CO)R$, $-NHSO_2R$, $-CH_2OH$, $-NH(CO)NH_2$
Nieklasyczne	Neuroleptyki	

$X = -CO-$ lub $=CHCN$

[14], co niewątpliwie wpłynęło na godną odnotowania częstość występowania wspomnianych systemów heterocyklicznych w budowie leków zarejestrowanych w Polsce czy też w Unii Europejskiej [7, 8, 10, 11, 15] (**tabela 3**).

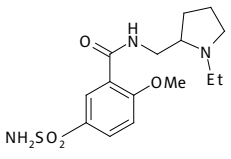
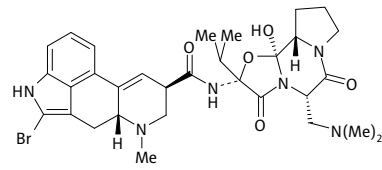
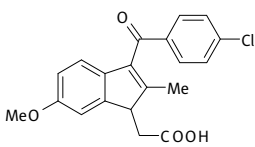
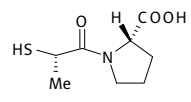
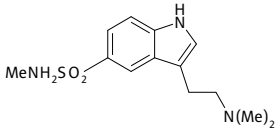
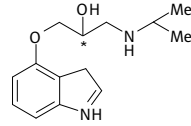
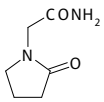
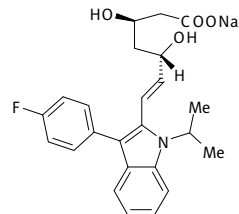
Jedną z istotnych z klinicznego punktu widzenia grup leków zawierających układ pirolu są neuroleptyki stosowane w terapii schizofrenii (choroby Bleulera), najczęściej występującej chorobie psychicznej [7, 8, 10]. W mózgu pacjentów, u których zdiagnozowano wspomnianą jednostkę chorobową, zakłócony jest metabolizm ważnego neuroprzekaźnika – dopaminy. Jej nadmiar w układzie mezolimbicznym skutkuje tzw. pozytywnymi objawami tego schorzenia (paranoidalne omamy, halucynacje głosowe, zaburzenia myślenia łączące dziwne ciągi myślowe z irracjonalnymi wnioskami), natomiast niedobór w korze przedczołowej wywołuje tzw. objawy negatywne (zerwanie kontaktów towarzyskich, sptyczenie reakcji emocjonalnych) [7, 8, 10]. Większość stosowanych we współczesnym leczeniu neuroleptyków blokuje nie tylko receptory D_2 -dopaminowe, ale również wykazuje powinowactwo do licznych receptorów innych neurotransmiterów [7]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania neuroleptyków i ich działania niepożądane, poszukiwanie nowych leków ma na celu otrzymanie pochodnych [7, 8]:

- o selektywnym, antagonistycznym działaniu na receptory D_2 -dopaminowe,
- o bardziej selektywnym wpływie na struktury limbiczne mózgu,
- działających pośrednio na układ dopaminergiczny poprzez inne neuroprzekaźniki.

Interesujące pod tym względem są pochodne benzamidu i indolu [7, 8, 10, 15]. Wśród pochodnych benzamidu na uwagę zasługują: sulpiryd (**tabela 3**), remoxypryd, raklopryd, sultorpryd, amisulpryd oraz tiapryd. Są one względnie selektywnymi antagonistami receptorów D_2 -dopaminowych szlaku

Największym problemem w poszukiwaniu nowych leków jest znalezienie struktury wiodącej. Istotne jest przy tym opracowanie odpowiedniej metody oznaczania danej aktywności biologicznej z wykorzystaniem otrzymanego w toku prac badawczych związku aktywnego.

Tabela 3. Przykłady substancji czynnych pochodnych pirolu i ich preparatów; obecne we wzorach skróty Me oraz Et oznaczają odpowiednio ugrupowanie metylowe i etylowe

Substancja czynna	Przykładowe preparaty	Wzór chemiczny	Substancja czynna	Przykładowe preparaty	Wzór chemiczny
Sulpiride	SULPIRYD		Bromocriptine	BROMERGON	
Indometacin	METINDOL		Captopril	CAPTOPRIL	
Sumatriptan	IMIGRAN		Pindolol	PINDOLOL	
Piracetam	NOOTROPIL		Fluvastatin	LESCOL	

mezolimbicznego. Ich wpływ na struktury pozapiramidowe jest jednak niewielki [7]. Sulpiryd nie wpływa na układ autonomiczny (współczulny), cechuje się również aktywnością przeciwdepresyjną, poprawia nastrój, działa też przeciwwymiotnie. Stosowany jest w nerwicach, migrenach, zawrotach głowy, chorobach psychosomatycznych, ostrych i przewlekłych psychozach. Działanie sulpirydu nasila etanol, osłabia natomiast lewodopa. Sulpiryd, co istotne, zwiększa działanie leków przeciwdepresyjnych działających na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (opioi-dów, benzodiazepin, barbituranów, większości leków przeciwhistaminowych oraz leków antyhipertonicznych). Działanie sulpirydu zależy od dawki: w małych dawkach blokuje głównie presynaptyczne receptory dopaminergiczne zwiększając uwalnianie dopaminy, natomiast w dużych dawkach hamuje dopaminergiczne receptory pre- i postsynaptyczne [7, 8, 10]. Remoksyryd stosowany jest w terapii ostrych i przewlekłych schizofrenii z objawami urojeń, omamów i zaburzeń kognitywnych [7, 8]. Amisulpyrid działa aktywizująco, antyautystycznie i przeciwwytwórczo. Stosowany jest w terapii zespołów urojeniowych charakteryzujących się obniżeniem aktywności i nastroju [7, 8]. Tiapryd zaś znajduje zastosowanie w stanach agresji, w zaburzeniach ruchowych typu płasawiczego. Podobnie jak sulpiryd nasila działanie leków przeciwdepresyjnych działających depresyjnie na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [7, 8, 10].

Spośród neuroleptyków pochodnych indolu w lecznictwie znajdują zastosowanie: ziprazidon, molindon oraz sertindol [7, 8, 10]. Ziprazidon wykazuje duże powinowactwo do receptorów serotoniner-gicznych (głównie 5-HT_{2A}). Hamując wychwyty zwrotny serotoniny i noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej, wywiera również efekt przeciwdepresyjny [7, 10]. Molindon cechuje się działaniem aktywizującym. Mając niewielki wpływ na układ pozapiramidowy, wykazuje działanie przeciwdepresyjne [7, 8, 10]. Sertindol wykazuje duże powinowactwo do receptorów serotoniner-gicznych (głównie 5-HT_{2A}), słabe do receptorów adrenergicznych (głównie α₂) oraz bardzo niewielkie do receptorów D₂-dopaminowych. Jego skuteczność w leczeniu ostrej i chronicznej schizofrenii jest porównywalna ze stosowanym w lecznictwie haloperidolem (neuroleptykiem pochodnym butyrofenonu), lecz powoduje znacznie mniej incydentów pozapiramidowych, wykazując przy tym długie i mniej sedatywne działanie [7, 8, 10].

Struktury pirolu oraz jego skondensowanych pochodnych odnaleźć można w budowie niektórych leków mających zastosowanie w leczeniu bezsenności oraz specyficznego hormonu – melatoniny [7]. Powszechnie wiadomo, iż sen jest zjawiskiem fizjologicznym niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu, a jego czas trwania potrzebny do właściwego rozwoju organizmu zmienia się wraz z wiekiem. Na przebieg snu istotny wpływ ma wspomniana melatonina [7, 10]. Hormon ten produkowany jest przez

tw. pinealocyty szyszynki oraz komórki siatkówki oka, szpiku kostnego oraz przewodu pokarmowego. Materiał wyjściowy w jej biosyntezie stanowi endogeny aminokwas L-tryptofan, będący pochodną indolu. Pod wpływem działania enzymu, hydroksylazy tryptofanu, następuje hydroksylacja tryptofanu. Następnie dekarboksylacja pod wpływem innego enzymu, dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów, skutkuje utworzeniem serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT). W ostatnich etapach biosyntezy melatoniny ma miejsce proces N-acetylowania, a później O-metylowania pod wpływem O-metylotransferazy hydroksyindolowej [7]. Melatonina nie wykazuje sama w sobie działania nasennego, lecz, co już wcześniej podkreślono, przygotowuje organizm do snu [10]. Przypuszcza się również, iż zaburzenia okołodobowego rytmu biosyntezy melatoniny mogą być przyczyną tzw. chronobiologicznych zaburzeń snu. Zaburzenia te stanowią jedyne aktualnie klinicznie udokumentowane wskazanie do stosowania melatoniny [7, 8, 10].

Bezsenność (łac. *insomnia*) – polega na niemożności odbicia fizjologicznego snu i spowodowana może być trudnością w zasypianiu bądź skróceniem czasu snu [10]. Dawniej traktowano ją jako objaw, a do jego złagodzenia wykorzystywano leki z różnych grup chemicznych (np. karbaminy, pochodne mocznika czy barbiturany) [7]. Jest ona schorzeniem wymagającym kompleksowego leczenia, polegającym na usunięciu, jeśli to możliwe, jego przyczyn (silny ból, kaszel, duszność, lęk itp.). Z punktu widzenia odpowiedniej farmakoterapii w leczeniu zaburzeń snu zastosowanie znajdują: zopiklon i zaleplon [7, 8, 10, 11, 15]. Zopiklon, charakteryzujący się w swej budowie jednym centrum stereogenicznym (centrum asymetrii warunkującym istnienie odpowiednich stereoisomerów), w lecznictwie wykorzystywany jest w postaci mieszaniny izomerów, z których główną aktywność wykazuje S-stereoisomer [7]. Przyjmuje się, iż wiąże się on w pobliżu receptora benzodiazepinowego, ułatwiając przy tym działanie kwasu γ -aminomasłowego (GABA), nie wykazując jednocześnie powinowactwa do receptorów dopaminergicznych, adrenergicznych, serotonergicznych oraz GABAergicznych [7, 8, 10]. Działa również słabo przeciwdrgawkowo oraz antyagresywnie [7, 10]. Cząsteczki zaleplonu natomiast wiążą się z podjednostką α_1 receptora GABA i nasilają napływ jonów chlorkowych do neuronów [7, 10]. Zaleplon wykazuje działanie uspokajające i nasenne. Stosując zwykłe dawkowanie zaleplonu (tj. 10 mg doustnie przed porą snu), nie stwierdza się występowania tolerancji na lek, a po jego odstawieniu nie odnotowano nasilenia objawów bezsenności [10]. Warto ponadto podkreślić, że w terapii bezsenności przeciwwskazaniem do podawania leków nasennych są: ciąża, laktacja oraz niektóre schorzenia, jak np. depresja [7, 8, 10, 11].

Omawiane w niniejszej pracy systemy heterocykliczne odnaleźć można również w budowie niektórych

niesteroidowych leków przeciwzapalnych [7, 8, 10]. Interesującymi pod tym względem pochodnymi pirolu są: etodolak, ketorolak, indometacyna, acemetacyna, zydometacyna, klometacyna oraz indobufen. Pierwszy z wymienionych wykazuje słabe działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe i stosowany jest w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoartrozie, ostrych rzutach okołostawowych i bólach korzonkowych. Odnacza się jednocześnie większym powinowactwem do izoenzymu cyklooksygenazy COX-1. Słabiej jednak działa na śluzówkę żołądka, co jest istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii [7, 10]. Ketorolak natomiast cechuje się silnym działaniem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. W lecznictwie stosowana jest mieszanina jego *R,S*-enancjomerów (izomerów optycznych), jednak aktywny jest jedynie izomer *S* [7]. Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ hamuje on aktywność cyklooksygenazy, zmniejsza wytwarzanie prostaglandyn i tromboksanu, aczkolwiek jego działanie przeciwbólowe wynika z działania obwodowego, tj. hamowania odbioru bodźców bólowych [7, 8, 10]. Ketorolak, podobnie jak kwas acetylosalicylowy, silnie hamuje agregację płytek krwi, zwiększając tym samym ryzyko krwawienia. Z tego też względu nie powinien być stosowany przed zabiegami operacyjnymi [10]. Najbardziej znana pochodna wśród grupy inhibitorów izoenzymu COX-1, tj. indometacyna, mimo iż wywołuje wiele działań niepożądanych, stosowana jest w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, pierwotnego zesztywniającego gośca kręgosłupa, młodzieńczego zapalenia stawów, zespołu Reitera, jak również jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zespołu Barttera [10]. Wymieniony natomiast indobufen, podobnie jak kwas acetylosalicylowy (ASA), hamuje agregację płytek, a także działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo, jednak, w odróżnieniu do ASA, hamuje COX w sposób odwracalny [10].

Odpowiednie techniki współczesnej chemii medycznej wzbogaciły również asortyment leków stosowanych w leczeniu migreny. Jedną z przyczyn występowania migreny są zaburzenia naczynioruchowe. W okresie tzw. zwiastunów dochodzi do skurczu naczyń, a następnie ich rozszerzenia, zwłaszcza naczyń zewnątrzmożgowych, oraz wystąpienia silnego tętniącego bólu [7, 8, 10]. Inną jednostką chorobową cechującą się silnymi napadowymi bólami głowy są tzw. bóle Hortona [7]. Szczególne znaczenie w leczeniu migreny oraz bólów Hortona mają alkaloidy sporyszu (niektóre alkaloidy

Należy podkreślić, iż spośród nieustannie wzrastającej liczby otrzymywanych związków organicznych aktywnych biologicznie, niezwykle ważną grupę stanowią leki posiadające w swej strukturze pierścienie heterocykliczne, w tym układ pirolu i jego pochodnych, niezwykle interesujących pod względem właściwości elektronowych, reaktywności i użyteczności w syntezie organicznej, co niewątpliwie wpłynęło na częstość występowania wspomnianych systemów heterocyklicznych w budowie leków zarejestrowanych w Polsce, czy też w Unii Europejskiej.

istotne we współczesnej farmacji zostaną omówione w dalszych częściach opracowania) oraz leki pobudzające receptory serotoninowe 5-HT₁, zwyczajowo zwane „tryptanami”. Pierwszym „tryptanem” wprowadzonym do leczenia był sumatryptan (tabela 3) [7]. Wykazuje on strukturalne podobieństwo do samej serotoniny i jest wysoce selektywnym agonistą (aktywatorem) receptorów 5-HT_{1B}, choć działa najslabiej [7, 8, 10]. Spośród pozostałych na uwagę zasługują również [7, 8, 10, 15]: naratryptan, almotryptan, eletryptan, frowatryptan. Naratryptan i frowatryptan w tej grupie wykazują największą siłę działania [7]. „Tryptany”, jako wybiórczy agoniści receptorów serotoninergicznych, hamują również uwalnianie (obwodowe i ośrodkowe) mediatorów bólu – neuropeptydów, takich jak: tzw. substancji P, naczynio-ruchowego peptydu jelitowego VIP (ang. *vasoactive intestinal peptide*), peptydu uwalniającego gen kalcytoniny CGRP (ang. *calcitonin gene related peptide*), odpowiedzialnych za proces zapalny oraz nadmierną wazodilatację, i w ten sposób przywracają normalną objętość naczynia [10]. Omawiana grupa terapeutyczna leków hamuje także aktywność nerwu trójdzielnego, lecz nie działa w napięciowych bólach głowy [7]. Warto przy tym pamiętać, iż zaleca się zachowanie ostrożności w stosowaniu „tryptanów” u chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego, z chorobą wieńcową i z niestabilizowanym ciśnieniem [7, 8].

W terapii migreny stosuje się także inną pochodną indolu działającą agonistycznie na receptory serotoninergiczne, a mianowicie popularny lek iprachrom [7, 8]. Iprachrom stosowany jest w migrenopodobnych bólach głowy, migrenie ocznej oraz w klastrowych bólach głowy. Choć łagodzi on napady migreny, rzadko jednak je przerywa.

Interesującymi pochodnymi indolu mającymi zastosowanie w leczeniu migreny są również lisuryd oraz metysergid [7, 8, 10]. Są one półsyntetycznymi pochodnymi alkaloidu – izoergoliny. Lizuryd działa obwodowo przeciwserotoninowo, a w większych dawkach ośrodkowo, jako agonista receptorów D₂-dopaminowych, stąd znajduje on zastosowanie także w leczeniu choroby Parkinsona, a także, działając jako inhibitor protaktyny, stosowany jest w zapobieganiu i hamowaniu poporodowej laktacji oraz leczeniu hiperprolaktynemii [10].

Układ pirolu odnotować można również w budowie interesującej grupy leków psychoenergizujących będących pochodnymi pirolidonu (rycina 1) – leków nootropowych. Normalizują one metabolizm neuronów poprzez zmniejszenie ich zapotrzebowania na tlen bądź zapobieganie rozprzęgnięciu fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach [7, 10]. Pochodne pirolidonu można

uważać za cykliczne pochodne GABA. Jako pierwszy lek nootropowy wprowadzono do leczenia piracetam (tabela 3) [7, 8]. Wpływa on także na właściwości reologiczne krwi i stosowany jest on zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u dzieci z zaburzeniami zachowania i trudnościami czytania, a także w przewlekłym i ostrym alkoholizmie, w przewlekłych i ostrych zatruciach narkotykami oraz w zatruciu tlenkiem węgla [10]. Z analogów strukturalnych piracetamu do leczenia wprowadzono także [7, 8]: oksyracetam, pramiracetam, aniracetam, linopiridynę, natomiast w badaniach klinicznych znajdują się m.in.: etiracetam, nefiracetam, dupracetam, dimiracetam oraz rolziracetam [7].

Pochodne pirolu mają zastosowanie w niezwykle dotkliwej dla pacjentów i ich otoczenia chorobie Parkinsona (drżączce porażnej) [7, 8, 10]. Jest to choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego niszcząca w sposób postępujący neurony istoty czarnej pnia mózgu. Komórki te kontrolują koordynację ruchów poprzez uwalnianie do prążkownia dopaminy. W leczeniu choroby Parkinsona stosowane są pochodne [7, 10]:

- ergoliny: bromokryptyna (tabela 3), wspomniany lizuryd, a także terguride, pergolid oraz kabergolid,
- indolonu: ropinirol,
- pirolidynopropanolu (leki antycholinergiczne): procyklidyna.

Bromokryptynę poleca się we wczesnych okresach choroby Parkinsona [7, 8]. Odznacza się skutecznością, jako lek stosowany w przewlekłej terapii razem z lewodopą (L-DOPA) i pozwala na stosowanie małych dawek L-DOPA oraz uniknięcie dyskinez i fluktuacji. Choć bromokryptyna działa podobnie jak L-DOPA, to jest bardziej toksyczna. Bromokryptyna stosowana jest również w leczeniu niektórych zaburzeń hormonalnych przebiegających z nadmierną sekrecją prolaktyny [7, 10]. Ropinirol działa selektywnie na ośrodkowe i obwodowe receptory D₂-dopaminowe, hamuje także, podobnie jak dopamina, wydzielanie prolaktyny, jak również odznacza się aktywnością obwodową, obniżając ciśnienie krwi [7]. Stosowany u pacjentów z chorobą Parkinsona może opóźnić działanie lewodopy. Leki antycholinergiczne (procyklidyna) stosowane są we wczesnych fazach choroby Parkinsona, kiedy dominującym objawem jest drżenie mięśni. Są one lekami z wyboru w parkinsonizmie polekowym oraz mogą być stosowane w parkinsonizmie objawowym po zapaleniu mózgu [7].

Niezwykle istotną klasą leków będącą w obszarze zainteresowania współczesnej farmacji są leki działające na układ sercowo-naczyniowy, a wśród nich inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (określane skrótem I-ACE; ang. *inhibitory-angiotensin converting enzyme*). Enzym ten jest błonowo związanym glikoproteidem z grupy kinaz, odgrywającym kluczową rolę w tzw. układzie RAA (renina-angiotensyna-aldosteron), istotnym w patogenezie

Układ pirolu odnotować można w budowie grupy leków psychoenergizujących będących pochodnymi pirolidonu – leków nootropowych. Normalizują one metabolizm neuronów poprzez zmniejszenie ich zapotrzebowania na tlen bądź zapobieganie rozprzęgnięciu fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach.

nadciśnienia tętniczego [7, 8, 10]. Syntetyczne I-ACE są mono-, di- lub tripeptydami cechującymi się obecnością w cząsteczce aminokwasu *S*-proliny [7]. Pomimo iż jej pięciocłonowy pierścień można zastąpić innym, w celu zachowania aktywności farmakologicznej konieczne jest zachowanie przy atomie węgla C-2 konfiguracji bezwzględnej *S*. Wśród licznych reprezentantów tej grupy leków obecnych w aptekach odnaleźć można te zawierające w budowie układ pirolu i jego pochodnych. Należą do nich [7, 10]:

- inhibitory zawierające grupę tiolową (dawniej zwaną sulfhydrylową, -SH): kaptopril (**tabela 3**),
- inhibitory dikarboksylove: enalapryl, lizynopryl, ramipryl, peryndopryl, trandolapryl, spirapryl, kwinaapryl, moksypriyl, benazepryl, cilazapryl,
 - inhibitory z ugrupowaniem fosfinylowym: fozynopryl,
- inhibitory o innej budowie: zofenopryl.

Większość stosowanych I-ACE stanowią omawiane wcześniej pro-leki o charakterze estrów etylowych odpowiednich kwasów (wyjątkiem jest m.in. lizynopryl, który nie wymaga otrzymywania pro-leku) [7, 8, 9, 10]. W tej postaci, jak już sygnalizowano we wstępie niniejszej pracy, nie wykazują bezpośredniej aktywności biologicznej, ulegając w ustroju pod wpływem odpowiednich enzymów – esteraz – hydrolizie do odpowiednich kwasów wykazujących zdolność kompetetywnego hamowania aktywności acetylocholinesterazy (w ten sposób np. enalapryl aktywowany jest w organizmie do czynnego enalaprylatu) [7]. W kontekście rozważań dotyczących zależności pomiędzy budową chemiczną I-ACE a działaniem warto również podkreślić, iż [7]:

- N-pierścień cząsteczki inhibitora winien posiadać grupę karboksylową imitującą C-terminalną grupę substratu ACE; duży lipofilowy pierścień heterocykliczny zwiększa aktywność i parametry farmakokinetyczne leku,
- grupa tiolowa wykazuje lepszą zdolność wiązania jonów cynku, odgrywających istotną rolę w mechanizmie działania omawianej klasy leków,
- pochodne tiolowe ze względu na silny nukleofilowy charakter atomu siarki mogą tworzyć połączenia disulfidowe, co wpływa na skrócenie czasu ich działania,
- optymalna aktywność I-ACE ma miejsce, gdy stereochemia inhibitora zgodna jest z konfiguracją przestrzenną obecnego w nim *L*-aminokwasu.

Inną ważną grupą leków działających na układ sercowo-naczyniowy posiadającą w budowie układ pirolu są niektóre β -adrenolityki (określane w literaturze polskojęzycznej skrótem LBA). Leki te mają głównie zastosowanie w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego oraz w zaburzeniach rytmu serca, a niektóre z nich stosowane są w jaskrze, obniżając ciśnienie śródgałkowe [7, 8, 10]. Większość LBA stanowią pochodne

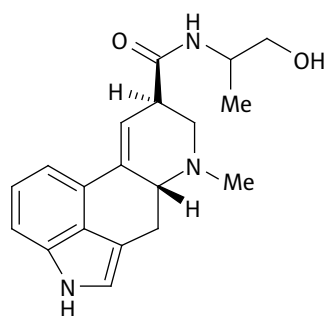
aryloksyalkiloaminopropanolu o ogólnym wzorze $Ar-O-CH_2-CH^*(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$, gdzie [7]:

- podstawnik przy grupie aminowej stanowi zazwyczaj grupa izopropylowa lub *tert*-butylowa, która zapewnia powinowactwo do receptora β -adrenergicznego izomerów optycznych lewoskrętnych (enancjomerów skręcających płaszczyznę światła spolaryzowanego w lewo; we wzorze ogólnym centrum stereogeniczne determinujące zjawisko izomerii optycznej zaznaczono gwiazdką),
- podstawnik arylowy ma decydujący wpływ na ukierunkowanie działania na receptory β -adrenergiczne; pochodne, w których część arylowa ma charakter skondensowanych pierścieni (np. pindolol, mepindolol i inne, **tabela 3**) lub pochodne z podstawnikiem alkoksylowym (-OR) w pozycji orto są nioselektywnymi β -blokerami wykazującymi przy tym działania niepożądane na mięśniówkę gładką i oskrzela.

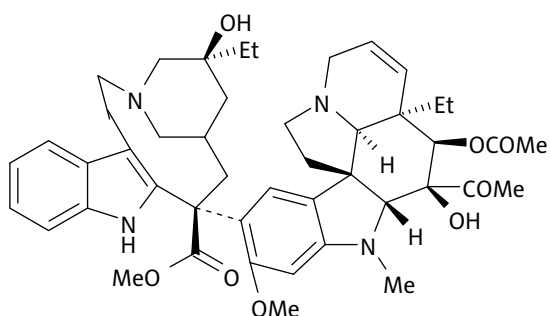
Do tej grupy leków będących pochodnymi indolu należą: wspomniany już pindolol oraz jego analog – mepindolol [7, 8]. Wymienione leki wykazują dodatkowo, co jest warte podkreślenia, częściową aktywność agonistyczną, chroniąc przez to serce przed pobudzającym wpływem amin katecholowych, jednak słabo działają na czynność serca [7].

Ostatnią grupą spośród leków działających na układ sercowo-naczyniowy będących m.in. pochodnymi pirolu są inhibitory hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (opisywane kwantyfikatorem I-HMG-CoA) obniżające poziom lipidów w osoczu, zwyczajowo określane jako „statyny” [7, 8, 10]. Znany jest fakt, iż reakcja „statyn” z centrum aktywnym enzymu HMG-CoA przerywa proces biosyntezy cholesterolu, którego złoży odkładające się w naczyniach krwionośnych stanowią istotny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Ugrupowanie pirolowe w swej budowie zawierają popularne w aptekach [7, 8, 10]: fluwastatyna (**tabela 3**) oraz atorwastatyna. We fluwastatynie i atorwastatynie ugrupowanie *p*-fluorofenylowe nie może być koplanarne (tj. znajdować się w tej samej płaszczyźnie) z układem indolu bądź pirolu, gdyż – w przeciwnym razie – skutkuje to utratą aktywności. Jednocześnie jego elektronosący charakter zwiększa lipofilność cząsteczki i jej aktywność [7]. Wspomnianą zależność sygnalizowano już we wstępnej części pracy. Warto przy tym nadmienić, iż korzystny efekt kliniczny „statyn” uwarunkowany jest nie tylko ich działaniem hipolipemizującym, ale również właściwościami plejotropowymi (działaniem na śródbłonek, antyoksydacyjnym, na blaszkę miażdżycową, antyproliferacyjnym, immunosupresyjnym

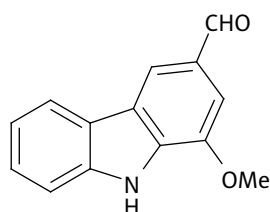
Związki heterocykliczne, w tym również pochodne pirolu, stanowią niezwykle ważny element strukturalny licznych preparatów farmaceutycznych dostępnych obecnie w aptekach, są one nadal czynnikiem inspirującym badaczy do poszukiwania nowych substancji biologicznie aktywnych.



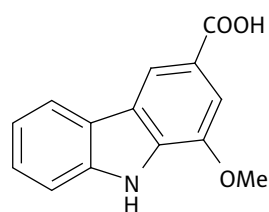
Ergometryna



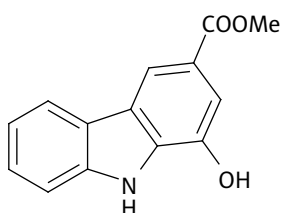
Winblastyna



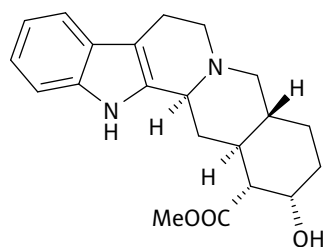
Murrayanina



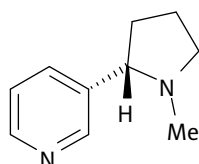
Mukonina



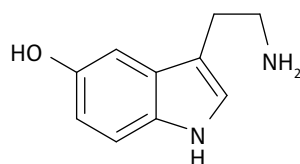
Klaudyna E



Johimbina



Nikotyna



Serotonina

Rycina 2. Wybrane alkaloidy pochodne pirolu; obecne we wzorach skróty Me oraz Et oznaczają odpowiednio ugrupowanie metylowe i etylowe

oraz udziałem w procesach zapalnych i zakrzepowych) [7, 10].

Syntetyczne leki zawierające w budowie pierścieni pirolu odnaleźć można w niektórych preparatach farmaceutycznych mających zastosowanie w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego, w tym w grupie leków przeciwwymiotnych oraz leków wykorzystywanych w terapii zaburzeń erekcji [7]. Przykładami pochodnych karbazolu (**rycina 1**) i indolu, mających zastosowanie w schorzeniach przewodu pokarmowego, są niektórzy antagoniści receptorów serotoniny 5-HT₃, zwyczajowo określanymi jako „setrony”, a wśród nich [7, 8, 10]: ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron. Zaletą tych leków jest selektywność

nakierowana na receptory 5-HT₃, a przy tym nie wykazują one praktycznie działań na inne receptory z rodziny 5-HT, co decyduje o tym, iż stanowią one leki z wyboru w zwalczaniu odruchów wymiotnych, szczególnie podczas terapii onkologicznej cytostatykami, czy z użyciem promieniowania jonizującego [7, 10]. Dolasetron dodatkowo wykazuje aktywność przeciwmigrenową [7]. Interesującym lekiem mającym zastosowanie w terapii erekcji natomiast jest dostępna na rynku farmaceutycznym: pochodna indolu – tadalafil [7, 8, 10]. Najważniejszym czynnikiem erekcji jest tlenek azotu (NO) powstający z aminokwasu *L*-argininy [7, 10]. Tlenek ten uaktywnia cyklazę guanylową, prowadząc do wzrostu stężenia w mięśniówce gładkiej

cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), odpowiedzialnego za fosforyzację kinaz. To z kolei prowadzi do rozkurczu włókien mięśniowych i rozszerzenia naczyń tętniczych. W mięśniówce beleczek ciał jami- stych prącia występuje głównie enzym – fosfodiesteraza typu 5 (PDE-5) rozkładająca cGMP. Inaktywacja PDE-5 nasila rozkurcz mięśniówki. Wymieniony tadalafil jest inhibitorem PDE-5 wywołującym rozkład cGMP, co skutkuje pożądaną relaksacją mięśniówki gładkiej [7, 8, 10].

Związki heterocykliczne, w tym również pochodne pirolu, stanowią niezwykle ważny element strukturalny licznych preparatów farmaceutycznych dostępnych obecnie w aptekach i są one nadal czynnikiem inspirującym badaczy do poszukiwania nowych substancji biologicznie aktywnych [16–18]. Również sama natura poszerzyła dostępny na rynku asortyment leków o substancje lecznicze. Układ pirolu dostrzec można w budowie niektórych ważnych z biologicznego punktu widzenia alkaloidów [19]. Problematykę m.in. chemizmu, występowania i znaczenia biologicznego alkaloidów we współczesnej farmacji autorzy niniejszej pracy pragnęliby scharakteryzować w kolejnych tego typu cyklicznych opracowaniach, stanowiących rozwinięcie myśli prezentowanej w niniejszej publikacji. Tutaj ograniczymy się jedynie do podkreślenia, iż wśród licznych przedstawicieli tej klasy substancji układ pirolu odnotowujemy w budowie alkaloidów (**rycina 2**) [19]:

- pochodnych wspomnianej już ergoliny: pochodne kwasu D-lizergowego (ergina, ergometryna, ergotamina, ergokrystyna, ergokryptyna, ergokornina), pochodne kwasu D-izolizergowego (ergometrynina, ergotaminina, ergoklawina),
- licznych pochodnych indolu (jak np. winkrystyna i winblastyna - alkaloidy barwnika, cenne leki antymitotyczne, przeciwnowotworowe; strychnina, johimbina, rezerpina) czy karbazolu (np. murrayanina, mukonina, klauzyna E),
- niektórych pochodnych pirydyny: nikotyna,
- niektórych protoalkaloidach powstających z endogennych aminokwasów: serotonina (5-hydroksytryptamina, występująca również w liściu pokrzywy).

Wzorując się na rozwiązaniach obecnych w świecie ożywionym, współczesna nauka podjęła wyzwanie w postaci opracowania metod wydajnej syntezy organicznej niektórych z wymienionych alkaloidów, jak również ich chemicznej modyfikacji celem m.in. optymalizacji ich farmakokinetyki, czy też minimalizacji ich działań niepożądanych [20].

Techniki współczesnej chemii medycznej, jak to zostało pokazane, pozwalają na otrzymanie wielu substancji o istotnej w terapii wielu schorzeń aktywności farmakologicznej. W niniejszym opracowaniu zasygnalizowano zagadnienia, w odczuciu autorów w sposób niesatysfakcjonujący poruszane

w klasycznym nauczaniu młodych adeptów farmacji, związane z tzw. racjonalnym projektowaniem leków, w szczególności wykorzystaniem technik *in silico* (modelowanie komputerowe), zjawiska biozosteryzmu i modyfikacji struktur wiodących oraz koncepcji pro-leku, podkreślając znaczenie systemów heterocyklicznych, na przykładzie układu pirolu i jego pochodnych, w strukturze licznych leków. Mamy przy tym nadzieję, iż zaprezentowany przegląd zainspiruje kolejne pokolenia młodych farmaceutów do włączenia się w poszukiwanie nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych substancji farmakologicznie aktywnych (ang. 'drug-like' compounds).

Otrzymano: 2009.10.02 · Zaakceptowano: 2009.11.20

Piśmiennictwo

1. Griffin J. P. i in.: The Textbook of Pharmaceutical Medicine. Wyd. 5. Malden: Blackwell Publishing. 2008, s. 873. ISBN-13: 978-0-7279-1840-6.
2. Kapetanovic I. M.: Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions*. Styczeń 2008, 171(2): 165–176.
3. Polak S. i in.: Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – projektowanie i poszukiwanie cząstki aktywnej, ocena właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej. *Farmacja Polska*. 2009, 65(3): 214–223.
4. Kujawski J. i in.: Program PASS. Wykorzystanie do przewidywania aktywności biologicznej w aspekcie badań nad nowymi lekami. *Laboratorium – Przegląd Ogólnopolski*. 2009, 6: 34–36.
5. Wiśniowska B. i in.: Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – przewidywanie potencjalnych działań toksycznych. *Farmacja Polska*. 2009, 65(6): 445–453.
6. Ng R.: Drug – from discovery to approval. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd., 2004, s. 367. ISBN 0-471-60150-0.
7. Zając M. i in.: Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów. Poznań: Wyd. Uczelniane Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego. 2006, s. 608. ISBN 83-60187-39-8.
8. Zejc A. i in.: Chemia leków. Warszawa: Wydawnictwa Lekarskie PZWL. 1999, s. 772. ISBN 83-200-2376-9.
9. Silvermann Richard B.: Chemia organiczna w projektowaniu leków. Warszawa: Wydawnictwa Naukowo-Techniczne. 2004, s. 462. ISBN 83-204-2830-0.
10. Janiec W. i in.: Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2008, 1–2, s. 1238. ISBN 978-83-200-3245-1.
11. Niewiński P. i in.: Interakcje leków. Zalecenia farmakologiczne. Wrocław: MedPharmPolska. 2009, s. 300. ISBN 978-83-60466-30-8.
12. Walter M. i in.: Badania kliniczne. Organizacja, nadzór, monitorowanie. Warszawa: OINPHARMA. 2004, s. 504. ISBN 83-919134-1-4.
13. Łagocka I. i in.: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. *Pharmacovigilance*. Warszawa: OINPHARMA. 2008, s. 408. ISBN 978-83-61364-03-0.
14. Eicher T. i in.: The Chemistry of Heterocycles. Wyd. 2 poprawione i rozszerzone. Weinheim: Wiley-VCH. 2003, s. 556. ISBN 3-527-30720-6.
15. Podlewski J. i in.: Leki Współczesnej Terapii. Wyd. XVII. Warszawa: Split Trading. 2005, s. 925. ISBN 83-85632-82-4.
16. Gurib-Fakim A.: Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Review. Molecular Aspects of Medicine*. 2006, 27, s. 1–93.
17. Khan I. A.: Issues related to botanicals. *Life Sciences*. 2006, 78, s. 2033–2038.
18. Li Z. i in.: Design and synthesis of *N*-methylmaleimide indolocarbazole bearing modified 2-acetamino acid moieties as Topoisomerase I inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Listopad 2008, 19, s. 406–409.
19. Matławska I. i in.: Farmakognozja. Poznań: Wyd. Uczelniane Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego. 2005, s. 408. ISBN 83-60187-16-9.
20. Jonsson A.-L.: Synthetic studies of marine indole alkaloids and related systems. Stockholm: Karolinska University Press. 2005, s. 37. ISBN 91-7140-587-9.