Związki indolu o działaniu terapeutycznym

Sylvia Szulta¹, Łukasz Balewski¹, Laura Literska¹, Anita Kornicka¹

¹Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Indole derivatives with therapeutic properties

The bicyclic ring system of indole (benzo[b]pyrrole) is a structural element of many therapeutic agents used in medical practice with diverse biological activities, including anticancer, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and hypotensive drugs as well as antidepressants or antipsychotics.

Indole compounds, both natural and synthetic, have long been used as anticancer drugs in the treatment of neoplastic diseases such as lung cancer, breast cancer, sarcomas, lymphomas, and tumors of the central nervous system. On the other hand, as antiemetic drugs, they are used in oncological patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. Indole compounds regulate the functioning of the endocrine system and are used in the treatment of hyperprolactinemia, endometriosis, and central premature children's puberty. They are important for the proper functioning of the nervous system and therefore are used in patients suffering from neurodegenerative diseases, such as Parkinson's or Alzheimer's disease. The indole ring is also the basis of drugs used, among others, in cardiovascular diseases – in the treatment of arterial hypertension, in the digestive system – in irritable bowel syndrome, in the respiratory system in particular in the case of asthma as well as in bone tissue diseases indicated for the treatment of osteoporosis. Indole derivatives are in the focus of many research centers, in which their new properties are constantly being discovered. It should be emphasized, that aromatic or heteroaromatic rings constituting the structural motif of compounds with different pharmacological effects are referred to as privileged structures. This group of heterocyclic compounds also includes indole.

This article is intended to provide a review of currently used drugs containing the heterocyclic indole system in their structures and their possible clinical applications. The current directions of searching for novel indole-based drugs are also presented.

Keywords: indole, benzo[b]pyrrole, indole derivatives, indole alkaloids, indole drugs, biological activity, pharmacotherapy.

Adres do korespondencji

Anita Kornicka, Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska; e-mail: anita.kornicka@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.06.18

Zaakceptowano: 2021.07.29

Opublikowano on-line: 2021.08.28

DOI

10.32383/farmopol/141381

ORCID

Anita Kornicka (ORCID id: 0000-0002-2792-9229)

Sylvia Szulta (ORCID id: 0000-0002-2991-5568)

Łukasz Balewski (ORCID id: 0000-0001-5234-1198)

Laura Literska (ORCID id: 0000-0002-8558-3764)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Związki zawierające heteroaromatyczny układ indolu (**rycina 1**) powszechnie występują w przyrodzie – w tkankach wielu roślin, grzybów i zwierząt. Ich znacząca rola w medycynie i farmacji wynika z udokumentowanej w literaturze zróżnicowanej aktywności biologicznej. Wiele związków o strukturze indolu wykorzystywanych jest w leczeniu zakażeń wirusowych, chorób nowotworowych, reumatycznych, neurodegeneracyjnych, a także depresji i migreny. Wprowadzenie różnych ugrupowań chemicznych do pierścienia indolu umożliwia jego dalsze modyfikacje strukturalne i uzyskanie nowych pochodnych o wyższej aktywności biologicznej [1].

Indol w związkach pochodzenia naturalnego

Z uwagi na szerokie spektrum aktywności biologicznej, alkaloidy indolowe od końca

1*H*-indol
(2,3-benzopiról, benzo[*b*]piról)

Rycina 1.
Pierścień indolu.
Figure 1.
Indole ring system.

lat 50. XX w. są przedmiotem badań wielu ośrodków naukowych. Pierwszymi alkaloidami wprowadzonymi do lecznictwa były winblastyna oraz winkrystyna (**rycina 2a**), pozyskane z barwinka różowego (*Catharanthus roseus*). Efektywne działanie cytostatyczne wspomnianych związków względem komórek nowotworowych stało się przesłanką do wprowadzenia ich do lecznictwa jako skutecznych leków w terapii nowotworów, takich jak chłoniaki, mięsaki oraz nowotwory ośrodkowego układu nerwowego [2].

Rezerpina (**rycina 2a**), stosowana jako lek przeciwnadciśnieniowy, wyizolowana została ze

Winblastyna

Winkrystyna

Rezerpina

Eseryna (Fizostygmina)

Ergometryna

Ergotamina

Rycina 2a.
Związki indolu pochodzenia naturalnego.
Figure 2a.
Natural indole compounds.

Rycina 2b. Związki indolu pochodzenia naturalnego.

Figure 2b. Natural indole compounds.

zgrzynu żmijowego (*Rauwolfia serpentina*). Z kolei eseryna (**rycina 2a**), która w środowisku naturalnym występuje w nasionach fasoli kalabarskiej (*Physostigma venenosum*), wykorzystywana jest wspomagająco w zaburzeniach pamięci, głównie w chorobie Alzheimera [3].

Związki indolu wytwarzane są również przez grzyby, bakterie czy zwierzęta. Przykładowo, alkaloidy sporyszu – ergometryna i ergotamina (**rycina 2a**), wyizolowane z buławinki czerwonej (*Claviceps purpurea*), znalazły zastosowanie w onkologii w leczeniu nowotworów gruczołu sutkowego, w położnictwie jako leki hamujące krwawienia poporodowe oraz w neurologii w stanach migrenowych.

Mitomycyna C (**rycina 2b**), będąca metabolitem bakterii z rodzaju *Streptomyces*, jest antybiotykiem stosowanym w onkologii w leczeniu nowotworów pęcherza moczowego, przelyku, sutka i trzustki. Działanie cytostaticzne wobec szeregu linii komórek nowotworowych wykazują także alkaloidy bis-indolowe – topsentyna,

dragmacydyna, nortopsentyna D, hyrtynadyna A oraz eudystomina K (**rycina 2b**), które wyizolowano z gąbek morskich (*Spongosorites* sp.). Z kolei aktywnością przeciwbakteryjną charakteryzuje się tulongicyna (**rycina 2b**), związek pozyskany z beztkankowych zwierząt morskich [4].

Tryptofan, serotonina i melatonina (**rycina 2b**) to przykłady endogennych związków indolowych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego organizmów eukariotycznych [5].

Indol w związkach syntetycznych

Pierścień indolu stanowi szkielet wielu substancji leczniczych o zróżnicowanej aktywności farmakologicznej. Z tego względu ten układ farmakoforowy jest szeroko wykorzystywany w procesie projektowania nowych leków. Popularną strategią w projektowaniu leków są modyfikacje strukturalne znanych, biologicznie aktywnych cząsteczek [4].

Leki o działaniu przeciwnowotworowym

Lekiem należącym do grupy indoli o działaniu przeciwnowotworowym jest półsyntetyczna pochodna winblastyny – winorelbina (**rycina 3**), która jest skuteczna w terapii raka piersi, jajnika oraz płuca [2]. Mechanizm działania winorelbiny polega na hamowaniu aktywności mikrotubul.

Kolejnym lekiem jest alektynib (**rycina 3**), inhibitor kinazy tyrozynowej ALK, stosowany u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [6].

Do inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*, EGFR-TKI) należy ozymertynib (**rycina 3**). Dzięki zdolności przenikania bariery krew-mózg

Rycina 3. Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwnowotworowym.

Figure 3. Indole derivatives possessing anticancer activity.

Rycina 4. Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwwymiotnym.

Figure 4. Indole derivatives possessing antiemetic effects.

wykorzystywany jest w terapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ze stwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [7]. Natomiast sunitynib (**rycina 3**) był pierwszym, zarejestrowanym w leczeniu raka podeszczeliskowego przewodu pokarmowego i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, między innymi płytkowego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGFR- α i PDGFR- β), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (ang. *colony-stimulating factor*, CSF-1R) i glejopochodnego czynnika neurotroficznego (ang. *REarranged during Transcription*, RET), biorących udział we wzroście nowotworu i angiogenezie. Ponadto, lek ten wykazuje skuteczne działanie w nowotworach tarczycy, płuca, trzustki oraz mięsakach [8]. Przykładami multikinazowych inhibitorów są również anlotynib oraz nintedanib (**rycina 3**). Anlotynib został zarejestrowany w Chinach w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecnie lek jest w trakcie badań klinicznych w USA i we Włoszech, pod kątem wykorzystania w leczeniu mięsaków. Dodatkowo anlotynib wykazał obiecujące wyniki w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy i rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami. Natomiast nintedanib w połączeniu z docetakselem został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej w terapii pierwszego rzutu raka płuca [9].

Inhibitorem kinazy serynowo/treoninowej jest enzastauryna (**rycina 3**), stosowana u chorych na chłoniaka pochodzącego z komórek T i B oraz szpiczaka mnogiego. W 2020 r. Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) przyznała enzastauryinie oznaczenie „fast track” w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym (GBM) [10].

Panobinostat oraz dacinostat (**rycina 3**) to przykłady inhibitorów deacetyazy histonowej. Pierwszy z nich w roku 2015 został zatwierdzony przez

FDA, a następnie przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy u osób dorosłych. Natomiast dacinostat jest obecnie poddawany badaniom *in vitro* i *in vivo* wobec różnych typów nowotworów [11]. Obiecujące wydaje się również potencjalne zastosowanie leku w leczeniu rdzeniaka zarodkowego u dzieci [12].

Agonistą receptorów sigma (σ_2) wykazującym działanie przeciwnowotworowe i przeciwdepresyjne jest siramezyna (**rycina 3**) [13]. Przykładem proleku wymagającego enzymatycznej aktywacji przy udziale DT-diaforazy jest pochodna mitomycyny C – apazikwon (**rycina 3**). Przeprowadzone badania wskazywały na duży potencjał do zastosowania tego leku u chorych na raka pęcherza moczowego, jednak badania kliniczne 3 fazy nie zostały ukończone [14].

Lekiem stosowanym u pacjentów onkologicznych w celu łagodzenia niepożądanych działań chemioterapii i radioterapii jest ondansetron (**rycina 4**), który został zarejestrowany w latach 90. ubiegłego wieku i od 2009 r. znajduje się na liście podstawowych leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). W wyniku blokowania receptorów serotoninowych 5-HT₃ preparat ten hamuje wymioty i nudności pooperacyjne wywołane napromienianiem lub chemioterapią. Lekami o podobnym mechanizmie działania, stosowanymi w celu poprawy komfortu życia pacjentów onkologicznych w trakcie chemioterapii, są dolasetron i tropisetron [15].

Leki przeciwwirusowe

Lekiem przeciwwirusowym o strukturze indolu jest delawirdyna (**rycina 5**), nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, która została zatwierdzona przez FDA do stosowania w przypadku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV-1. Kombinacja delawirdyny i co najmniej dwóch innych leków przeciwwirusowych stanowi podstawę terapii antyretrowirusowej HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy*). Kolejną pochodną indolu z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy zaaprobowaną przez FDA jest atewirdyna (**rycina 5**) [16].

Z kolei enfuwirtyd (**rycina 5**), syntetyczny peptyd posiadający w swojej strukturze trzy pierścienie indolowe, został zatwierdzony w 2003 r. przez FDA w leczeniu chorych zakażonych wirusem HIV-1, u których zastosowana terapia innymi lekami przeciwwirusowymi nie przyniosła zadowalających efektów [17].

Syntetyczne dipeptydy – golotimod i ogłufanid (**rycina 5**) były natomiast badane w kierunku ich zastosowania u chorych zakażonych wirusem HCV. W przypadku golotimodu nie zarejestrowano wyraźnego spadku miana wirusa w stosunku do wartości wyjściowych. Obecnie jest on wykorzystywany jako środek terapeutyczny w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej u osób poddanych chemio- i radioterapii [17, 18].

Lekiem przeciwwirusowym o szerokim spektrum zastosowania jest arbidol (**rycina 5**). Związek początkowo stosowano w leczeniu zakażeń wirusami grypy A i B. Dalsze badania wykazały aktywność arbidolu względem wirusów zapalenia wątroby typu B i C (HCV), ludzkiego herpeswirusa typu 8 (HHV-8) i wirusa Ebola. Mechanizm działania arbidolu polega na hamowaniu fuzji powłok lipidowych wirusów z błoną komórkową. Wykazano również, że może on zakłócać uwalnianie wirusa SARS (CoV-1 i CoV-2) z pęcherzyków wewnątrzkomórkowych [19].

Leki o działaniu przeciwzapalnym

Przedstawicielem tej grupy leków jest indometacyna (**rycina 6**), niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) hamujący aktywność cyklooksygenazy zarówno izoformy COX-1, jak i COX-2. Wskazaniem do jej stosowania są zapalenia ścięgien, a także choroby reumatoidalne. Badany jest także potencjał indometacyny jako środka pomocniczego w leczeniu SARS CoV-2. Ostatnie badania dowodzą, że może ona zmniejszać poziom wirerii we krwi [20].

Acemetacyna (**rycina 6**) jest pochodną indometacyny cechującą się wyższą aktywnością przeciwzapalną, przeciwgorączkową i przeciwbólową. Stosuje się ją w takich schorzeniach jak artretyzm lub reumatyzm [21]. Kolejną pochodną indometacyny o działaniu hamującym aktywność cyklooksygenazy jest prawadolina (**rycina 6**). Lek ten wywiera silne działanie przeciwbólowe, będące efektem oddziaływania na receptory kannabinoidowe [22].

Do niesteroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym należy również etodolak (**rycina 6**).

Rycina 5. Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwwirusowym.
Figure 5. Indole derivatives possessing antiviral activity.

Rycina 6. Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwzapalnym.
Figure 6. Indole derivatives possessing anti-inflammatory activity.

Rycina 7.

Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Figure 7. Indole derivatives possessing antihypertensive activity.

Wskazaniem do jego stosowania są stany zapalne tkanek miękkich i nerwów [23].

Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym

Do leków hipotensyjnych zawierających w strukturze pierścienia indolu należy pindolol (**rycina 7**), β -adrenolityk wprowadzony do leczenia w 1982 r. Pindolol w połączeniu z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, np. z wenlafaksyną, stosowany jest także w leczeniu depresji [24].

Pochodną indolu jest karwedilol (**rycina 7**), który obok hamowania receptorów β -adrenergicznych wykazuje również zdolność blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych. Związek ten nie wywiera typowego dla β -adrenolityków negatywnego wpływu na gospodarkę lipidową oraz węglowodanową i stosowany jest jako lek przeciwnadciśnieniowy u chorych z dławicą piersiową. W przypadku niewydolności serca terapia karwedilolem prowadzi do częściowego złagodzenia objawów kacheksji sercowej, takich jak utrata masy ciała, duszność i tachykardia [25].

Antagonistą receptorów α_1 -adrenergicznych jest indoramina (**rycina 7**) stosowana najczęściej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [26].

W terapii nadciśnienia tętniczego z powodzeniem stosowane są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Przykładem inhibitora ACE

zawierającego w swojej strukturze pierścienia indolu jest trandolapryl (**rycina 7**). Wykazuje on zadowalające działanie hipotensyjne u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością lewej komory. Ponadto, lek ten jest skuteczny u chorych z niskim poziomem reniny [27]. Do inhibitorów ACE należy również peryndopryl (**rycina 7**), który znalazł zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego także u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak: cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca czy niewydolność mięśnia sercowego. Korzystną cechą peryndoprylu jest jego działanie organoprotekcyjne. Lek ten jest często stosowany w połączeniu z amlodypiną oraz inną pochodną indolu – indapamidem (**rycina 7**) w grupie pacjentów, u których terapia innymi lekami nie przynosi zamierzonego efektu terapeutycznego. Z kolei indapamid, który wykazuje działanie moczopędne, może być także wykorzystywany w monoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych z prawidłową czynnością nerek [28].

Leki stosowane w leczeniu schizofrenii i depresji

Pochodnymi indolu o działaniu przeciwdepresyjnym są amedalina i binedalina (**rycina 8**). Mechanizm ich działania opiera się na selektywnej inhibicji wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Preparaty nie zostały jednak zatwierdzone i wprowadzone na rynek światowy.

Rycina 8. Leki zawierające układ indolu o działaniu przeciwpsychotycznym i przeciwdepresyjnym.

Figure 8. Indole derivatives possessing antipsychotic and antidepressant activities.

Z kolei indalpina (**rycina 8**) jest jednym z pierwszych selektywnych inhibitorów [29] wychwytu zwrotnego serotoniny, które zostały zatwierdzone w USA. Ze względu na zgłaszane przez pacjentów hematologiczne działania niepożądane, zaprzestano jej stosowania i ostatecznie wycofano z obrotu [29].

Roksindol (**rycina 8**) jest lekiem o działaniu dopaminergicznym i serotonergicznym, który został zaprojektowany ze wskazaniem do terapii schizofrenii. W badaniach klinicznych wykazano, że związek ten odznacza się słabym działaniem przeciwpsychotycznym, natomiast wywiera silną aktywność przeciwdepresyjną i przeciwlękową [30].

Zyprazydon (**rycina 8**) należy do tzw. atypowych leków przeciwpsychotycznych i został zatwierdzony przez FDA w 2001 r. w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniакаlnych lub mieszanych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [31].

Kolejną pochodną indolu jest sertindol (**rycina 8**) zarejestrowany w krajach UE w terapii schizofrenii w grupie pacjentów nietolerujących, co najmniej jednego ze stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Sertindol wykazuje także zadowalającą aktywność farmakologiczną w terapii zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD). Najnowsze badania dowodzą, że lek ten może znaleźć zastosowanie w leczeniu raka żołądka oraz raka piersi, jednak

mechanizm działania przeciwnowotworowego sertindolu nie został jasno określony [32].

W terapii osób cierpiących z powodu schizofrenii wykorzystuje się także oksypertynę i molindon (**rycina 8**). Udowodniono, że oksypertyna odznacza się dodatkowym działaniem przeciwdepresyjnym [33].

Leki stosowane w leczeniu chorób neurologicznych

Przedstawicielem tej grupy leków jest ropinirol (**rycina 9**), antagonist receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , wykorzystywany w monoterapii wczesnej fazy choroby Parkinsona. W stadium zaawansowanym ropinirol najczęściej stosuje się w skojarzeniu z lewodopą [34].

Kolejnym lekiem stosowanym w terapii choroby Parkinsona jest bromokryptyna (**rycina 9**), półsyntetyczna pochodna alkaloidu sporyszu ergokryptyny łagodząca objawy drżenia i zubożenia ruchowego w wyniku stymulacji receptorów dopaminowych D_2 . Ponadto, bromokryptyna wykorzystywana jest w leczeniu cukrzycy typu II u osób z hiperprolaktynemią oraz akromegalią [35].

W chorobie Alzheimera znalazła zastosowanie winpocetyna (**rycina 9**), półsyntetyczna pochodna winkaminy, alkaloidu barwinka pospolitego. Mechanizm jej działania polega na zwiększeniu przepływu krwi w naczyniach mózgowych, co

Rycina 9.

Leki zawierające układ indolu stosowane w zaburzeniach neurologicznych.

Figure 9.

Indole derivatives used in neurological disorders.

prowadzi do usprawnienia procesów myślowych pacjentów [36].

Do leków przeciwmigrenowych zawierających w swojej strukturze pierścień indolu należą tryptany: sumatryptan, almotryptan i zolmitryptan (**rycina 9**), które wybiórczo pobudzają receptory serotoninowe 5- H_{1B} i/lub 5- HT_{1D} . Oprócz znoszenia bólu głowy, leki te łagodzą objawy towarzyszące migrenie, takie jak nudności, światłowstręt lub nadwrażliwość na dźwięki [37].

Leki wpływające na układ hormonalny

W leczeniu hiperprolaktynemii powszechnie stosowane są półsyntetyczne pochodne alkaloidu sporyszu ergokryptyny o działaniu stymulującym receptory dopaminergiczne. Należą do nich kabergolina, terguryd (**rycina 10**) i wspomniana wcześniej bromokryptyna. Nadmierne wydzielanie prolaktyny często jest związane z obecnością gruczolaka przysadki mózgowej. Stwierdzono, że wymienione pochodne indolu powodują obniżenie stężenia prolaktyny i równoczesne zmniejszenie masy guza [38].

W terapii aktywnego hormonalnie gruczolaka przysadki mózgowej *somatotropinoma* zastosowanie znalazła inna półsyntetyczna pochodna alkaloidów sporyszu – lizuryd (**rycina 10**) [39].

Skutecznym lekiem zarejestrowanym do stosowania u pacjentów z akromegalią, u których nieefektywna okazała się radioterapia lub operacja chirurgiczna, jest cykliczny oktapeptyd – oktreotyd (**rycina 10**). Stanowiąc analog hormonu peptydowego somatostatyny, hamuje uwalnianie

hormonu wzrostu – somatotropiny (ang. *growth hormone*, GH) [39].

W diagnostyce niedoboru GH u osób dorosłych wykorzystywany jest syntetyczny peptyd – makimorelina (**rycina 10**), który pobudza uwalnianie somatotropiny w podwzgórzu i przysadce mózgowej. Ponadto makimorelina jest pierwszym i jedynym środkiem stosowanym doustnie do oceny poziomu GH we krwi zatwierdzonym przez FDA [40].

W terapii endometriozy i nowotworu prostaty, a także centralnego przedwczesnego dojrzewania w przypadku dzieci znajduje zastosowanie syntetyczny analog gonadoliberyny – leuporelina (**rycina 10**). Lek ten hamuje wydzielanie gonatotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zmniejszenia syntezy hormonów płciowych i zahamowania wzrostu guzów hormonalnie zależnych. Od 2017 r. leuporelina znajduje się na liście leków podstawowych WHO [41].

Inne leki zawierające układ indolu

Indol stanowi również element struktury leków stosowanych w chorobach układu oddechowego, pokarmowego, krążenia i tkanki kostnej.

Antagonistą receptorów serotoninowych 5- HT_3 z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu zespołu jelita drażliwego jest alosetron (**rycina 11**) [42].

Z kolei fluwastatyna (**rycina 11**) jest przykładem wybiórczego inhibitora reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A ze wskazaniem do terapii hipercholesterolemii [43].

Do pochodnych indolu należy także zafirlukast (**rycina 11**), który jest antagonistą receptora dla leukotrienów. Lek ten poprzez wpływ na szlak

Kabergolina

Terguryd

Lizuryd

Makimorelina

H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NHEt
Leuporelina

H-DPhc-Cys-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol
Okreotyd

Alosetron

Fluwastatyna

Zafirlukast

Bazedoksyfen

Tadalafil

Rycina 10.

Leki zawierające układ indolu wpływające na układ hormonalny.

Figure 10.

Indole derivatives affecting the endocrine system.

Rycina 11.

Inne leki zawierające w swojej strukturze układ indolu.

Figure 11.

Other drugs containing the indole ring system.

leukotrienowy zapobiega objawom astmy oskrzelowej [29].

Skutecznymi lekami w terapii osteoporozy pomenopauzalnej są selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), do których należy bazedoksyfen (**rycina 11**) [44].

Pierścień indolu skondensowany z układem pirydo[1,2-*a*]pirazyno-1,4(6*H*)-dionu obecny jest w cząsteczce tadalafilu, znanego leku stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn (**rycina 11**) [45].

Aktualne kierunki poszukiwań nowych leków wśród pochodnych indolu

Zarówno poszukiwania nowych pochodnych indolu o potencjalnej aktywności biologicznej, jak i modyfikacje struktury znanych leków budzą ogromne zainteresowanie wśród naukowców. Przykładem są badania dotyczące oceny aktywności biologicznej pochodnych 1*H*-indolo-2,3-dionu. Wyłoniony 2-(5-bromo-2-oksoindolin-3-ylideno)-*N*-(4-sulfamoylo-fenyl)

hydrazyno karbotoamid (I) indukuje apoptozę komórek nowotworowych raka szyjki macicy (**rycina 12**) [46].

Jain i współpracownicy zsyntezowali serię nowych 3-(1*H*-pirol-1-yl)indolin-2-onu zawierających ugrupowanie 1*H*-1,2,3-triazol-4-ylometylowe o spodziewanym działaniu przeciwnowotworowym. Dowiedziono, że największą aktywność antyproliferacyjną w stosunku do komórek nowotworowych raka piersi wykazuje związek II (**rycina 12**) [47].

W oparciu o strukturę naturalnego alkaloidu indolowego, wyizolowanego z orchidei tajwańskiej *Cephalanceropsis gracilis* (Orchidaceae), opracowano szereg jego analogów o potencjalnym działaniu biologicznym. Wykazano, że 3-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oksazyn-2-on (III) hamuje agregację płytek krwi i jednocześnie odznacza się silnym działaniem przeciwdrobnoustrojowym względem fitopatogennych bakterii i grzybów (**rycina 12**) [48].

Znaczną aktywność przeciwgrzybiczą wykazują pochodne 2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(arylo-2-ylometylo)etyloaminy IV (**rycina 12**) wyłonione z serii

Rycina 12. Przykłady nowych pochodnych indolu wykazujących działanie antyproliferacyjne, antyagregacyjne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwlękowe i przeciwzapalne.

Figure 12. Novel indole derivatives possessing antiproliferative, anti-aggregation, antimicrobial, antianxiety and anti-inflammatory activities.

aminowych i amidowych pochodnych indolu. Związki IV posiadają zdolność destabilizacji biofilmu tworzonego przez grzyb *Candida albicans*, będący częstą przyczyną zakażeń szpitalnych wśród pacjentów wymagających cewnikowania pęcherza moczowego [49].

Z kolei w grupie pochodnych 2-(arylo)-8*H*-se-lenofeno[2,3-*b*]indolu wyłoniono związek V (**rycina 12**), który cechuje się wysoką aktywnością przeciwko gatunkom grzybów z rodzajów *Candida* i *Cryptococcus* [50].

Wśród pochodnych indolu poszukuje się również związków o działaniu przeciwtłeniowym, jako leków o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób cywilizacyjnych. Otrzymana przez zespół Nagarjuna w 2019 r. pochodna bipirazolilo-arylotiazolu VI (**rycina 12**) odznacza się wysokim potencjałem antyoksydacyjnym [51].

W zakresie badań dotyczących projektowania nowych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy, otrzymany przez Devva i współpracowników amid *N*-fenylopropionilo-*L*-tryptofanylo-*L*-leucyny VII (**rycina 12**) w modelu zwierzęcym wykazał spodziewane działanie przeciwlękowe [52].

Synteza serii pochodnych 1*H*-indol-3-yl-chinoksaliny dokonana przez Sunke i współpracowników zapoczątkowała prace badawcze nad potencjalnym zastosowaniem otrzymanych związków w terapii stanów zapalnych stawów oraz stwardnienia rozsianego. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że 2-(1-allylo-5-metoksy-1*H*-indol-3-yl)-3-chlorochinoksalina (VIII) (**rycina 12**) znacznie zmniejsza ekspresję prozapalnych genów na poziomie mRNA u szczurów [53].

Podsumowanie

Indol i jego pochodne są związkami o różnicowanej aktywności biologicznej, obejmującej działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, hipotensyjne, a także przeciwrzybicze, przeciwbakteryjne oraz antyoksydacyjne. Mają one istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, odpornościowego, jak również gospodarki hormonalnej.

Z uwagi na szerokie spektrum aktywności biologicznej, związki indolu stanowią szkielet wielu dostępnych na rynku farmaceutycznym leków, których liczba stale rośnie. W licznych ośrodkach naukowych prowadzone są prace badawcze nad syntezą i aktywnością biologiczną nowych pochodnych indolu oraz modyfikacją struktur znanych leków i cząsteczek o udokumentowanym działaniu farmakologicznym.

Piśmiennictwo

- Kumar D, Sharma S, Kalra S, Singh G, Monga V, Kumar B. Medicinal perspective of indole derivatives: Recent developments structure-activity relationship studies. *Curr. Drug. Targets* 2020; 21(9): 864–891.
- Rogalska A, Miśkiewicz K, Marczak A. Inhibitory polimerizacji mikrotubul – nowe związki pochodzenia naturalnego jako potencjalne leki przeciwnowotworowe. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 571–585.
- Sravanthi TV, Manju SL. Indoles – a promising scaffold for drug development. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 91: 1–10.
- Kumari A, Singh RK. Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic perspectives. *Bioorg. Chem.* 2019; 89: 103021. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103021.
- Dhuguru J, Skouta R. Role of indole scaffolds as pharmacophores in the development of anti-lung cancer agents. *Molecules* 2020; 25(7): 1615. doi: 10.3390/molecules25071615.
- Paik J, Dhillon S. Alectinib: A review in advanced, ALK-positive NSCLC. *Drugs* 2018; 78(12): 1247–1257.
- Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, Lee DH, Kim TM, Goldman JW, Natale RB, Brown AP, Collins B, Chmielecki J, Vishwanathan K, Mendoza-Naranjo A, Ahn MJ. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: The blood study. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38(6): 538–547.
- Hao Z, Sadek I. Sunitinib: the antiangiogenic effects and beyond. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 5495–5505. doi: 10.2147/OTT.S112242.
- Syed YY. Anlotinib: First global approval. *Drugs* 2018; 78(10): 1057–1062. doi: 10.1007/s40265-018-0939-x.
- Denova Biopharma. First patient dosed in biomarker-guided phase 3 study of DB102 (enzastaurin) in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). New release. (online) 2021. Dostępny w internecie: <https://www.prnewswire.com/news-releases/first-patient-dosed-in-biomarker-guided-phase-3-study-of-db102-enzastaurin-in-patients-with-newly-diagnosed-glioblastoma-gbm-301202417.html>.
- Ganai SA. Strategy for enhancing the therapeutic efficacy of histone deacetylase inhibitor dacinostat: the novel paradigm to tackle monotonous cancer chemoresistance. *Arch. Pharm. Res.* 2015; doi: 10.1007/s12272-015-0673-9.
- Zhang S, Gong Z, Oladimeji PO, Currier DG, Deng Q, Liu M, Chen T, Li Y. A high-throughput screening identifies histone deacetylase inhibitors as therapeutic agents medulloblastoma. *Exp. Hematol. Oncol.* 2019; 8(30). doi: 10.1186/s40164-019-0153-x.
- Sánchez C, Papp M. The selective σ_2 ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behav. Pharmacol.* 2000; 11(2): 117–124. doi: 10.1097/00008877-200004000-00003.
- Arends TJH, Witjes JA. Apaziquone for nonmuscle invasive bladder cancer: Where are we now? *Urol. Clin. North Am.* 2020; 47(1): 73–82.
- Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients. *Pediatr. Drugs* 2017; 19(3): 213–222. doi: 10.1007/s40272-017-0228-2.
- Chen X, Zhan P, Li D, De Clercq E, Liu X. Recent advances in DAPYs and related analogues as HIV-1 NNRTIs. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(3): 359–376.
- Zhang MZ, Chen Q, Yang GF. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 89: 421–441. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.065.
- Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral mucositis: An update on innate immunity and new interventional targets. *J. Dent. Res.* 2020; 99(10): 1122–1130. doi: 10.1177/0022034520925421.
- Zheng LU, Zhang L, Huang J, Nandakumar KS, Liu S, Cheng K. Potential treatment methods targeting 2019-nCoV infection. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 205: 112687. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112687.
- Gomeni R, Xu T, Gao X, Bressolle-Gomeni F. Model based approach for estimating the dosage regimen of indomethacin a potential antiviral treatment of patients infected with SARS CoV-2. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2020; 4(3): 189–198. doi: 10.1007/s10928-020-09690-4.
- Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Lack of influence of body mass index on efficacy and tolerance of acetaminophen in short-term treatment of musculoskeletal diseases. *Rheumatol. Int.* 2007; 27(4): 351–355. doi: 10.1007/s00296-006-0206-4.
- Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, Bell MR, Bradford J, Ferrari R, Miller M, Perrone M, Pierson AK, Saelens JK, et al. Pharmacology of pravadoline: A new analgesic agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 255(2): 511–522.

23. Hassan OM, Sarsam SW. Synthesis, characterization and preliminary anti-inflammatory evaluation of new etodolac derivatives. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2019; 28(1): 106–112. doi: 10.31351/vol28iss1pp106-112.
24. Yaman B, Bal R. Pindolol potentiates the antidepressant effect of venlafaxine by inhibiting 5-HT_{1A} receptor in DRN neurons of mice. *Int. J. Neurosci.* 2020; 23: 1–8. doi: 10.1080/00207454.2020.1797723.
25. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacs P, Salekin D, Schultz MK, Packer M, Anker SD. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8(4): 549–556. doi: 10.1002/jcsm.12191.
26. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs 16th Edition.* Elsevier Science; 2016.
27. Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, Deinum J, Richard E, Klijn CJM. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49(6): 1531–1533. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021160.
28. Abrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The results of the PETRA Study. *Adv. Ther.* 2017; 34(7): 1753–1763. doi: 10.1007/s12325-017-0572-1.
29. Kaushik NK, Kaushik N, Attri P, Kumar N, Kim CH, Verma AK, Choi EH. Biomedical importance of indoles. *Molecules* 2013; 18(6): 6620–6662. doi: 10.3390/molecules18066620.
30. Urbina K, Tresp D, Sipps K, Szostak M. Recent advances in metal-catalyzed functionalization of indoles. *Adv. Synth. Catal.* 2021. doi: 10.1002/adsc.202100116.
31. Mazza M, Marano G, Giuseppin G, Janiri L. Ziprasidone in treating bipolar child and adolescent patients: More research is warranted. *Bipolar Disord.* 2020; 22: 311–312. doi: 10.1111/bdi.12911.
32. Dai C, Liu P, Wang X, Yin Y, Jin W, Shen L, Chen Y, Chen Z, Wang Y. The antipsychotic agent Sertindole exhibited antiproliferative activities by inhibiting the STAT3 signaling pathway in human gastric cancer cells. *J. Cancer* 2020; 11(4): 849–857.
33. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic review. *Front. Psychiatry* 2017; 8(42). doi: 10.3389/fpsy.2017.00042.
34. Hattori N, Mochizuki H, Hasegawa K, Nomoto M, Uchida E, Terahara T, Okawa K, Fukuta H. Ropinirole patch versus placebo, ropinirole extended-release tablet in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35(9): 1565–1573. doi: 10.1002/mds.28071.
35. Ozery M, Wadhwa R. StatPearls [online] Treasure Island (FL): StatPearls; 2020. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555948>.
36. Zhang Y, Li J, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 819: 30–34. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.041.
37. Ong JY, De Felice M. Migraine treatment: Current acute medications and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics* 2018; 15(2): 274–290.
38. Sahakian N, Castinetti F, Dufour H, Graillon T, Romanet P, Barrier A, Brue T, Cuny T. Clinical management of difficult to treat macroprolactinomas. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2019; 14(3): 179–192.
39. Mongan P, Soriano SG, Sloan TB, Gravlee GP. *Practical Approach to Neuroanesthesia.* Wolters Kluwer, USA; 2013.
40. Klaus B, Sachse R, Ammer N, Kelepouris N, Ostrow V. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macimorelin in healthy adults: Results of a single-dose, randomized controlled study. *Growth Horm. IGF Res.* 2020; 52: 101321. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101321.
41. Emons G, Gründker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer. *Cells* 2021; 10: 292. doi: 10.3390/cells10020292.
42. Lacy BE, Nicandro JP, Chuang E, Earnest DL. Alosetron use in clinical practice: significant improvement in irritable bowel syndrome symptoms evaluated using the US Food and Drug Administration composite endpoint. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018; 11: 1756284818771674. doi: 10.1177/1756284818771674.
43. Garg V, Maurya RK, Thanikachalam PV, Bansal G, Monga V. An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of indole: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2019; 180: 562–612. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.019.
44. Yavropoulou MP, Makras P, Anastasilakis AD. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20(10): 1201–1210.
45. Frajese GV, Pozzi F, Frajese G. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction; an overview of the clinical evidence. *Clin. Interv. Aging.* 2006; 1(4): 439–449.
46. Çetin İ, Elma PE, Topçul M, Karali N. Anticancer activities and cell death mechanisms of 1*H*-indole-2, 3-dione 3-[*N*-(4 sulfamoylphenyl) thiosemicarbazone] derivatives. *Istanbul J. Pharm.* 2018; 48(3): 63–67.
47. Jain R, Gahlyan P, Dwivedi S, Konwar R, Kumar S, Bhandari M, Arora R, Kakkar R, Kumar R, Prasad AK. Design, synthesis and evaluation of 1*H*-1, 2, 3-Triazol-4-yl-methyl tethered 3-pyrrolylisatins as potent anti-breast cancer agents. *ChemistrySelect* 2018; 3(19): 5263–5268. doi: 10.1002/slct.201800420.
48. Sharma V, Jaiswal PK, Kumar K, Saran M, Mathur M, Swami AK, Chaudhary S. An efficient synthesis and biological evaluation of novel analogues of natural product Cephalandole A: A new class of antimicrobial and antiplatelet agents. *Fitoterapia* 2018; 129: 13–19. doi: 10.1016/j.fitote.2018.06.003.
49. Pandolfi F, D'Acerno F, Bortolami M, De Vita D, Gallo F, De Meo A, Di Santo R, Costi R, Simonetti G, Scipione L. Searching for new agents active against *Candida albicans* biofilm: A series of indole derivatives, design, synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2019; 165: 93–106. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.012.
50. Martins GM, Carmo G, Morel AF, Kaufman TS, Silveira CC. A convenient and atom-economic one-pot selenium-chloride-mediated synthesis of 2-arylselenopheno[2,3-*b*]indoles and their antifungal activity. *Asian J. Org. Chem.* 2019; 8(3): 369–375.
51. Nagarjuna U, Sravya G, Durgamma S, Padmaja A, Zyryanov GV. Synthesis of a new class of heteroaryl dipyrzolythiazoles and heteroaryl dipyrzolythiazoles and evaluation as antioxidants. *AIP Conference Proceedings*; 2019.
52. Deeva OA, Pantileev AS, Rybina IV, Yarkova MA, Gudasheva TA, Seredenin SB. A Novel dipeptide ligand of TSPO. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2019; 484(1): 17–20.
53. Sunke R, Bankala R, Thirupataiah B, Ramarao EVVS, Kumar JS, Doss HM, Medishetti R, Kulkarni P, Kapavarapu RK, Rasool M, Mudgal J, Mathew JE, Shenoy GG, Parsa KVL, Pal M. InCl₃ mediated heteroarylation of indoles and their derivatization via CH activation strategy: Discovery of 2-(1*H*-indol-3-yl)-quinoxaline derivatives as a new class of PDE4B selective inhibitors for arthritis and/or multiple sclerosis. *Eur. J. Med. Chem.* 2019; 174: 198–215. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.020.