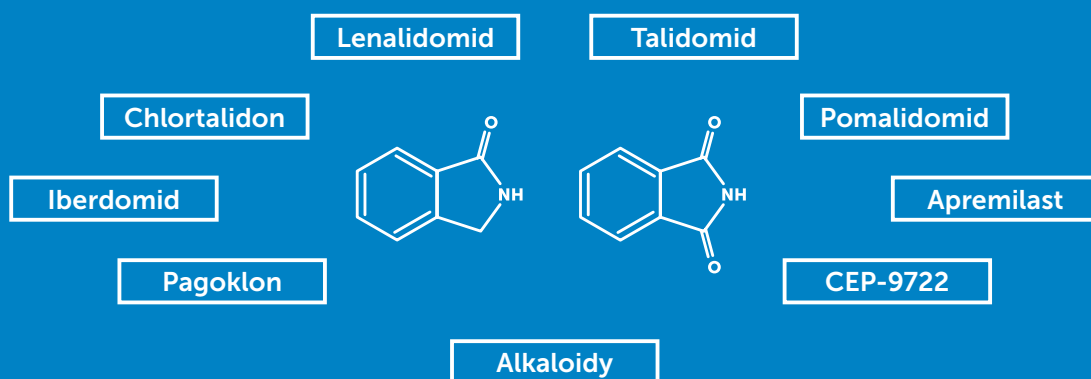





MAGDALENA ŁYSAKOWSKA
DOROTA G. PIOTROWSKA
IWONA E. GŁOWACKA

LEKI ORAZ BIOLOGICZNIE CZYNNNE ZWIĄZKI NATURALNE, POCHODNE IZOINDOLINONU ORAZ IZOINDOLINO-1,3-DIONU



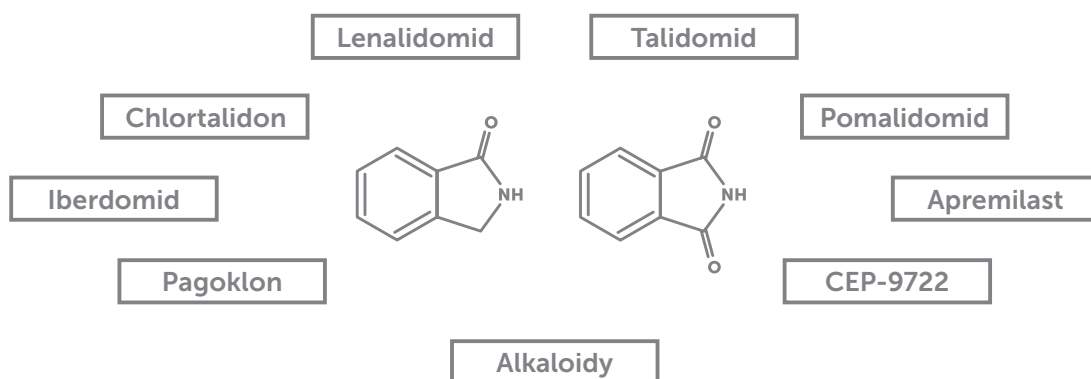
MAGDALENA ŁYSAKOWSKA*¹ ,
DOROTA G. PIOTROWSKA¹ ,
IWONA E. GŁOWACKA¹ 

LEKI ORAZ BIOLOGICZNIE CZYNNNE ZWIĄZKI NATURALNE, POCHODNE IZOINDOLINONU ORAZ IZOINDOLINO-1,3-DIONU

DRUGS AND BIOLOGICALLY ACTIVE NATURAL
COMPOUNDS, DERIVATIVES OF ISOINDOLINONE
AND ISOINDOLINE-1,3-DIONE

¹ Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

* e-mail: magdalena.lysakowska@umed.lodz.pl



Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.; tekst jednolity: Dz.U. 2022 poz. 661).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

REDAKCJA JĘZYKOWA

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Magdalena Zagrobelna

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

LEKI ORAZ BIOLOGICZNIE CZYNNE ZWIĄZKI NATURALNE, POCHODNE IZOINDOLINONU ORAZ IZOINDOLINO-1,3-DIONU

Łódź 2024

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-48-6

WYDANIE PIERWSZE



© 2024. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Związki zawierające w swej strukturze układ izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu wykazują różnorodne działanie biologiczne, m.in. przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, hipoglikemizujące, przeciwzapalne, przeciwłękowe i uspokajające, a także moczopędne i hipotensyjne. Pochodne izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu można zarówno pozyskać z produktów naturalnych, jak i otrzymać na drodze syntetycznej. Wśród syntetycznych analogów omawianych związków należy wskazać pięć leków wpisanych do Rejestru Produktów Leczniczych i dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Talidomid, pomalidomid i lenalidomid to leki o działaniu przeciwnowotworowym, podawane pacjentom ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. Apremilast jest stosowany w leczeniu objawów spowodowanych zapalnymi chorobami autoimmunologicznymi, natomiast chlortalidon to lek o działaniu moczopędnym wykorzystywany w leczeniu pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. Związki naturalne zawierające fragment izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu wyizolowano głównie z grzybów, bakterii oraz materiałów roślinnych. Do tej pory poznano blisko 200 alkaloidów izoindolinowych oraz izoindolino-1,3-dionowych, a wiele z nich wykazuje interesujące działanie biologiczne.

Słowa kluczowe: izoindolinon, izoindolino-1,3-dion, alkaloidy, talidomid, pomalidomid, lenalidomid

Abstract: Compounds containing isoindolinone and isoindoline-1,3-dione moieties in their structure show diverse biological activity, e.g. including anticancer, antiviral, antibacterial and antifungal, hypoglycemic, anti-inflammatory, anxiolytic and sedative, as well as diuretic and hypotensive. Derivatives of isoindolinone and isoindoline-1,3-dione can be obtained from natural products and synthesized. Among the synthetic analogues of isoindolinone and isoindoline-1,3, five drugs entered into the Register of Medicinal Products admitted to trade on the territory of the Republic of Poland. Thalidomide, pomalidomide and lenalidomide are anticancer drugs administered to patients with multiple myeloma. Apremilast is used for the treatment of symptoms caused by inflammatory autoimmune diseases, while chlorthalidone is a diuretic drug administered to patients with hypertension. Natural compounds containing isoindolinone and isoindoline-1,3-dione units were isolated mainly from fungi, bacteria and plant materials. So far, nearly 200 isoindoline and isoindoline-1,3-dione alkaloids have been known, and many of them show interesting biological activity.

Key words: isoindolinone, isoindoline-1,3-dione, alkaloids, thalidomide, pomalidomide, lenalidomide

Wykaz skrótów

β -FGF – czynnik wzrostu fibroblastów
A-549 – linia komórkowa ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc
Ac – grupa acetylowa
ADP – adenozyno-5'-difosforan
ABTS – 2,2'-azobis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonian diamonu)
AH1N1 – wirus grypy typu A
ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
B16-BL6 – linia komórkowa mysiego czerniaka
B16-F10 – linia komórkowa mysiego czerniaka
BHT – butylohydroksyanizol
BM – szpik kostny
BMSC – komórki zrębu szpiku kostnego
cAMP – cykliczny adenozyno-3,5-monofosforan
Chk1 – kinaza punktu kontrolnego 1
C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu
CYP – cytochrom P
CRBN – białko cereblon
CUL4 – białko (ang. *Culin 4*)
CV – objętość dystrybucji
CXC – chemokina
DDB1 – białko (ang. *DNA damaged-binding protein 1*)
DPPH – 2,2-difenylo-1-pikrylohydrazyl
ED₅₀ – stężenie związku, przy którym osiąga się połowę (50%) efektu maksymalnego lub przy której 50% osobników badanych wykazuje oczekiwany efekt
EL-4 – linia komórkowa mysiego chłoniaka z limfocytów T
EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
Ehrlich – linia komórkowa mysiego gruczolakoraka piersi
FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
fMLP – *N*-formylo-metionylo-leucylo-fenyloalanina
FS-3 – linia komórkowa mysiego mięsaka
GABA – kwas γ -aminomasłowy
GI₅₀ – stężenie związku powodujące zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w 50%
HA – hemaglutynina
HCT-15 – linia komórkowa ludzkiego raka jelita grubego
HCT-15/CLO2 – linia komórkowa lekoopornego raka jelita grubego
HCT-116 – linia komórkowa ludzkiego raka jelita grubego
HMO2 – linia komórkowa ludzkiego raka żołądka
HSD1/2 – dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1/2
HEL-299 – linia komórkowa ludzkich fibroblastów płuc płodu
HeLa – linia komórkowa raka szyjki macicy
HepG2 – linia komórkowa ludzkiego raka wątrobowokomórkowego
HIV-1 – wirus ludzkiego niedoboru odporności typu 1
HL-60 – linia komórkowa ludzkiej ostrej białaczki
HT-29 – linia komórkowa ludzkiego raka jelita grubego
IC₅₀ – stężenie związku powodujące spadek początkowego stężenia rodnika/jonu o 50%; stężenie związku hamujące wzrost badanej populacji w 50%; stężenie związku powodujące zahamowanie aktywności enzymu w 50%
IL – interleukina
IFN – interferon
IKZF1 – białko Ikaros
IKZF3 – białko Aiolos

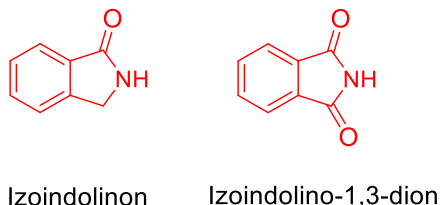
IMC – linia komórkowa zapalnego raka sutka
K562 – linia komórkowa ludzkiej przewlekłej białaczki szpikowej
KB^a – linia komórkowa ludzkiego raka płaskonabłonkowego
KB^b – linia komórkowa ludzkiego raka nosogardzieli
KB-3-1 – linia komórkowa raka szyjki macicy
L1210 – linia komórkowa mysiej białaczki limfocytowej
L929 – linia komórkowa mysich fibroblastów tkanki łącznej
LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby
LPS – lipopolisacharyd
M109 – linia komórkowa mysiego raka płuc
MCF-7 – linia komórkowa estrogenozależnego gruczolakoraka piersi
MCF10A – linia prawidłowych ludzkich komórek nabłonkowych sutka
MDA-MB-435 – linia komórkowa ludzkiego raka piersi
MDR – oporność wielolekowa
MDS – nowotwory mielodysplastyczne
Me – grupa metylowa
MES-SA – linia komórkowa raka macicy
MES-SA/DX5 – linia komórkowa lekoopornego raka macicy
Meth A – linia komórkowa mysiego mięsaka
MHCC-97H – linia komórkowa raka wątroby
MIC – minimalne stężenie hamujące
MM – szpiczak mnogi
MOLT-4 – linia komórkowa ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej
Moser – linia komórkowa raka jelita grubego
NCI-H460 – linia komórkowa ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc
NK – komórki (ang. *natural killer*)
NKT – komórki (ang. *natural killer T-Cells*)
NNRTI – nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy
NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association
P-388 – linia komórkowa mysiej białaczki limfatycznej
PARP – polimeraza poli(ADP-rybozy)
PC-3 – linia komórkowa ludzkiego raka prostaty
PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy 4
PDS – trwałe jąkanie rozwojowe
PKC – kinaza białkowa C
PUVA – leczenie światłem UVA, fotochemioterapia
RRMM – szpiczak mnogi odporny na leczenie
Roc1 – białko (ang. *ring finger protein*)
S180 – linia komórkowa mysich komórek mięsaka
SF-268 – linia komórkowa ludzkiego raka centralnego układu nerwowego
SK-ML-2 – linia komórkowa ludzkiego czerniaka
SKOV-3 – linia komórkowa ludzkiego raka jajnika
SMMC-7221 – linia komórkowa ludzkiego raka wątroby
SMMC-7721 – linia komórkowa ludzkiego raka wątroby
SW-480 – linia komórkowa raka jelita grubego
t_{1/2} – okres półtrwania
TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α
VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń
ZOI – średnica strefy zahamowania wzrostu

Spis treści

1. Wprowadzenie	9
2. Leki zawierające w swej budowie układ izoindolinonu.....	10
2.1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce	10
2.2. Substancje w fazie badań klinicznych.....	12
3. Leki zawierające w swej strukturze układ izoindolino-1,3-dionu.....	13
3.1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce	13
3.2. Substancje w fazie badań klinicznych.....	16
4. Aktywność przeciwnowotworowa alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	17
5. Alkaloidy zawierające w swej strukturze układ izoindolinonu o aktywności przeciwwirusowej.....	26
6. Aktywność przeciwutleniająca alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	29
7. Aktywność mikrobiologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	30
8. Aktywność przeciwzapalna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	31
9. Aktywność hipoglikemizująca alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	32
10. Różna aktywność biologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	34
11. Wielokierunkowa aktywność biologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu	35
12. Alkaloidy zawierające w swej strukturze układ izoindolino-1,3-dionu	41
13. Podsumowanie	43
Bibliografia.....	44

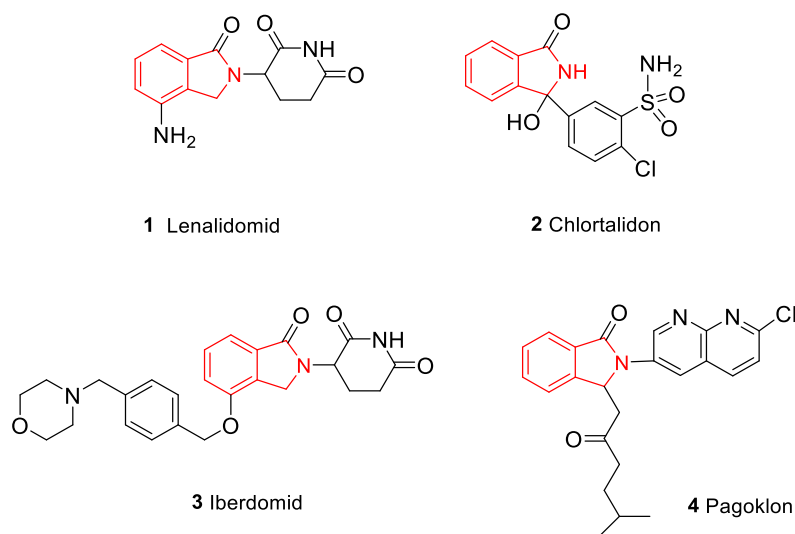
1. Wprowadzenie

Izoindolinon oraz izoindolino-1,3-dion to bicykliczne związki heterocykliczne zbudowane z pierścienia benzenu skondensowanego odpowiednio z pierścieniem pirolidynonu lub pirolidynodionu (Ryc. 1).



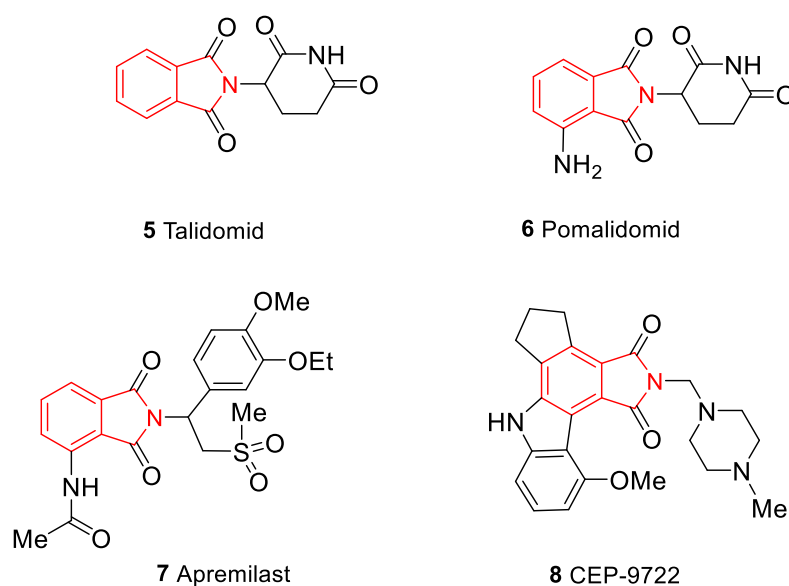
Rycina 1. Struktury izoindolinonu i izoindolino-1,3-dionu.

Sfunkcjonalizowane izoindolinony oraz izoindolino-1,3-diony jako pochodne izoindolinu, związku o różnorodnej aktywności biologicznej (Csende i Porkoláb, 2020), wykazują szerokie spektrum działania biologicznego, m.in. przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwłękowe i uspokajające, a także moczopędne i hipotensyjne (Savela i Méndez-Gálvez, 2021; Ou-Ichen i in., 2024). Wśród związków zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu i izoindolino-1,3-dionu można wyróżnić zarówno związki pochodzenia naturalnego, jaki i syntetyczne analogi. Pierwsze naturalne pochodne izoindolinonu zostały wyizolowane w lat 70. XX wieku z rośliny *Stephania cepharantha* (Akasu i in., 1974) oraz bakterii tlenowych *Streptomyces staurosporeus* (Omura i in., 1977). Obecnie opisano już blisko dwieście alkaloidów z fragmentem izoindolinonu, a wiele z nich wykazuje interesujące działanie biologiczne (Upadhyay i in., 2020). Wśród syntetycznych pochodnych izoindolinonu na uwagę zasługują lenalidomid **1** (Ryc. 2) oraz chlortalidon **2** (Ryc. 2), jak również substancje w fazie badań klinicznych, do których zaliczają się iberdomid **3** i pagoklon **4** (Ryc. 2). Lenalidomid **1** jest wykorzystywany w terapii szpiczaka mnogiego MM (ang. *multiple myeloma*) (plazocytowego) (Syed, 2017), natomiast chlortalidon **2**, będący lekiem moczopędnym, jest podawany pacjentom chorującym na nadciśnienie tętnicze (Santos i in., 2016). Z kolei iberdomid **3** (Ryc. 2), analog lenalidomidu **1**, wykazuje aktywność w stosunku do komórek szpiczaka mnogiego (Bjorklund i in., 2020), zaś pagoklon **4** (Ryc. 2) działa przeciwłękowo (Sorbera i in., 2001).



Rycina 2. Leki zarejestrowane oraz substancje w fazie badań klinicznych zawierające układ izoindolinonu.

Spośród syntetycznych pochodnych izoindolino-1,3-dionu lekami wpisanymi do Rejestru Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej są: talidomid **5** (Ryc. 3) i jego analog pomalidomid **6** (Ryc. 3), oba wykorzystywane w terapii szpiczaka mnogiego (Engelhardt i in., 2018; Rehman i in., 2011), a także apremilast **7** (Ryc. 3) stosowany w leczeniu objawów spowodowanych zapalnymi chorobami autoimmunologicznymi, m.in. łuszczycą (Carrascosa i Del-Alcazar, 2020). Do substancji zawierających w swej strukturze układ izoindolino-1,3-dionu i będących wciąż w fazie badań klinicznych należy CEP-9722 **8** (Ryc. 3), który jest inhibitorem polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP). Wykazuje się skutecznością w zwalczaniu guzów litych (Plummer i in., 2014). Natomiast do naturalnych aktywnych biologicznie pochodnych izoindolino-1,3-dionu należą związki zawierające w swej strukturze układ karbazolu (Speck i Magauer, 2013).



Rycina 3. Leki zarejestrowane i substancje w fazie badań klinicznych zawierające układ izoindolino-1,3-dionu.

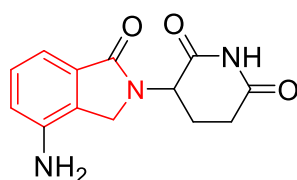
Celem niniejszej pracy przeglądowej jest usystematyzowanie wiedzy na temat mechanizmów działania, wskazań do stosowania i właściwości farmakologicznych leków zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu lub izoindolino-1,3-dionu. Ponadto w monografii opisano działanie biologiczne substancji w fazie badań klinicznych oraz związków naturalnych będących pochodnymi izoindolinonu lub izoindolino-1,3-dionu.

2. Leki zawierające w swej budowie układ izoindolinonu

2.1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce

LENALIDOMID 1, czyli 3-(4-amino-1-oksoizoindolin-2-yl)piperydino-2,6-dion (Ryc. 4), jest lekiem immunomodulacyjnym II generacji o działaniu przeciwnowotworowym i proertyropoetycznym, zsyntezowanym po raz pierwszy w 1999 roku przez firmę Celgene (Zeldis i in., 2011). W lecznictwie występuje jako mieszanina racemiczna (Kleder, 2024). Pierwotnie został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) w 2005 roku w leczeniu zależnej od przetoczeń niedokrwistości spowodowanej nowotworem mielodysplastycznym (MDS). W kolejnych latach FDA wydała dodatkowe zezwolenie na stosowanie lenalidomidu **1** w leczeniu chłoniaka grudkowego, nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka

z komórek płaszczka, nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej oraz szpiczaka mnogiego, zarówno nowo zdiagnozowanego, jak i w celu przeprowadzenia leczenia podtrzymującego (Beechinor i in., 2023). Z kolei Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) w 2007 roku zatwierdziła lenalidomid **1** w leczeniu nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z deksametazonem, a w 2019 roku – dodatkowo w terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem (Białkowska-Cybuła i in., 2020). Lenalidomid **1** wiąże się bezpośrednio z białkiem cereblon (CRBN), składnikiem kompleksu ligazy ubikwitynowej E3, zawierającym białka DDB1 (ang. *DNA damaged-binding protein 1*), Cullin-4 (CUL4) oraz Roc1 (ang. *RING finger protein*). Wiązanie lenalidomidu **1** pobudza aktywność enzymatyczną kompleksu, co powoduje ubikwitynację substratu i degradację specyficznych czynników transkrypcyjnych Ikaros (IKZF1) i Aiolos (IKZF3), która prowadzi do obniżenia transkrypcji onkogenów c-Myc i IRF4. Ponadto lenalidomid **1** hamuje aktywność cytokiny prozapalnej – czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) oraz interleukin IL-1, IL-6 i IL-12, natomiast wzmacnia wytwarzanie cytokiny przeciwzapalnej (IL-10). Hamuje także proliferację oraz indukuje apoptozę wybranych hematopoetycznych komórek nowotworowych (w tym komórek szpiczaka), podnosi liczbę limfocytów T oraz komórek NKT (ang. *natural killer T-cells*), przez co zwiększają odporność komórkową. Dodatkowo lenalidomid **1** hamuje wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje angiogenezę poprzez ograniczenie tworzenia mikronaczyń, a także zahamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna (Syed, 2017; Kleder, 2024). Względne stężenie enancjomerów R i S w osoczu wynosi odpowiednio 44% i 56%. Lenalidomid **1** szybko wchłania się po podaniu *per os* i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 0,5 do 2 godzin. Stopień wiązania tego leku z osoczem jest stosunkowo niski i zawarty w przedziale od 23% do 29%. Metabolizowany jest tylko w niewielkim stopniu, gdyż w 82% wydalany jest w postaci niezmienionej – 90% z moczem, a 4% z kałem. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim wynosi 3–5 godzin i około 3 godziny u osób zdrowych (Kleder, 2024).

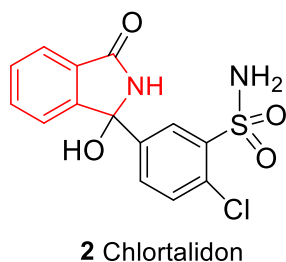


1 Lenalidomid

Rycina 4. Struktura lenalidomidu **1**.

CHLORTALIDON 2, czyli 2-chloro-5-(1-hydrokso-3-oksoizindolin-2-yl)benzenosulfonoamid (Ryc. 5), jest pochodną izoindolinonu wykazującą działanie moczopędne. W lecznictwie stosuje się go jako mieszaninę racemiczną (Santos i in., 2016). Po raz pierwszy został zatwierdzony przez FDA w 1960 roku w celu leczenia nadciśnienia tętniczego (Agarwal, 2022). Stosowany jest w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto wykorzystuje się go w leczeniu łagodnej, umiarkowanej, przewlekłej, stabilnej niewydolności serca (stopień II lub III wg NYHA). Dodatkowo może być stosowany także w terapii obrzęków swoistego pochodzenia, występujących w następstwach m.in. niewydolności krążenia, wodobrzusza spowodowanego marskością wątroby (pod ścisłą kontrolą lekarską) czy zespołu nerczycowego. Mechanizm działania chlortalidonu **2** jest podobny do działania diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych, które blokują wchłanianie zwrotne chlorku sodu w kanalikach dystalnych nerek, natomiast zwiększają wchłanianie zwrotne jonów wapniowych. Zwiększone obciążenie osmotyczne, wynikające z podwyższonego stężenia sodu, prowadzi do zwiększonej objętości wewnątrzkanałowej, co sprzyja działaniu moczopędnemu chlortalidonu **2**. Zwiększona eliminacja sodu i płynu zewnątrzkomórkowego prowadzi do zmniejszenia wewnątrznaczyniowego

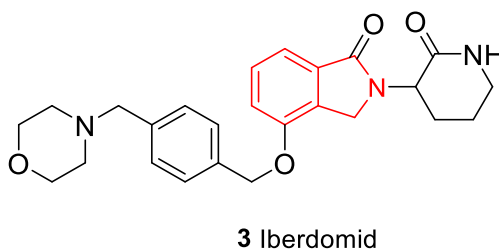
stężenia wody. Z kolei zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i gradientu osmotycznego zmniejsza ciśnienie hydrostatyczne i ostatecznie prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi. Chlortalidon **2** ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie 8–12 godzin od podania *per os*. Wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 76%, a dodatkowo z erytrocytami z powodu silnego powinowactwa do anhidrazy węglanowej erytrocytów. Przenika przez łożysko oraz do mleka matki, gdzie jego stężenie wynosi około 4% wartości stężenia leku we krwi matki. Tylko w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi wątrobowemu. W 70% wydalany jest w postaci niezmienionej z moczem i kałem w ciągu kilku dni od podania (Kerndt i in., 2024; Hygroton, 2024).



Rycina 5. Struktura chlortalidonu **2**.

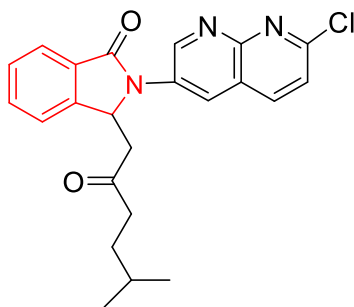
2.2. Substancje w fazie badań klinicznych

IBERDOMID 3, czyli 3-{4-[4-(morfolinometylo)benzyloksy]-1-oksoizoindolin-2-yl}piperidyno-2,6-dion (Ryc. 6), jest pochodną izoindolinonu oraz analogiem strukturalnym lenalidomidu **1**, wykazującym działanie przeciwnowotworowe (Bjorklund i in., 2020). Badania kliniczne obejmujące III fazę miały na celu ocenę wykorzystania iberdomidu **3** w leczeniu szpiczaka mnogiego. Testowano skuteczność zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej m.in. z deksametazonem, bortezomibem, daratumumabem, oraz w terapii podtrzymującej (Lonial i in., 2022; Lonial i in., 2023; van de Donk i in., 2023; White i in., 2023).



Rycina 6. Struktura iberdomidu **3**.

PAGOKLON 4, czyli 2-(7-chloro-1,8-naftyrydyn-3-yl)-3-(5-metylo-2-oksoheksylo)izoindolin-1-on (Ryc. 7), jest pochodną izoindolinonu, która działa jako częściowy antagonist receptoru jonotropowego GABA_A (kwas γ -aminomasłowy), wykazuje przy tym działanie przeciwlękowe (Caveney i in., 2008). Związek ten poddano badaniom klinicznym oceniającym zastosowanie w leczeniu trwałego jąkania rozwojowego (PDS) (Maguire i in., 2010) oraz w zespole lęku napadowego (Sandford i in., 2001). Ponadto przeprowadzono badania kliniczne II fazy dotyczące wykorzystania pagoklonu **4** w leczeniu przedwczesnego wytrysku u mężczyzn (Giuliano i Clément, 2012). Pagoklon **4** nie jest obecnie zatwierdzony przez FDA.



4 Pagoklon

Rycina 7. Struktura pagoklonu 4.

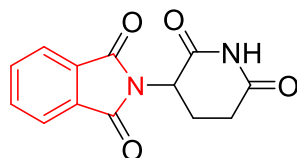
3. Leki zawierające w swej strukturze układ izoindolino-1,3-dionu

3.1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce

TALIDOMID 5, tj. [2-(2,6-dioksopiperidyn-3-ylo)izoindolino-1,3-dion] (Ryc. 8), jest pochodną izoindolino-1,3-dionu wykazującą działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. W leczeniu stosowany jest jako mieszanina racemiczna, przy czym enancjomer *R* wykazuje działanie uspokajające, natomiast enancjomer *S* jest odpowiedzialny za teratogenne działanie talidomidu **5** (Mutschler i in., 2015; Rehman i in., 2011). W warunkach fizjologicznych enancjomery ulegają szybkiej racemizacji, zatem rozdzielanie ich przed użyciem jest bezcelowe (Thalidomide Accord, 2024). Talidomid **5** został po raz pierwszy zsyntezowany w 1953 r. przez szwajcarską firmę Ciba, a trzy lata później wprowadzony na rynek farmaceutyczny przez firmę Chemie Gruenthal (Rehman i in., 2011). W latach 50. XX wieku niemieccy naukowcy uznali talidomid **5** za doskonały środek o działaniu przeciwwymiotnym, który stosowano bez recepty, szczególnie u kobiet ciężarnych w celu zwalczania porannych mdłości. Wykorzystywano go również ze względu na jego działanie przeciwbólowe, usypiające oraz hipnotyczne. Lek ten, chemicznie podobny do barbituranów, ale pozbawiony typowych dla tej grupy działań niepożądanych (brak wpływu na funkcje układu oddechowego oraz na koordynację ruchową), został wprowadzony do sprzedaży przed przeprowadzeniem wszystkich niezbędnych badań (Chen i in., 2010). Jednak w 1961 roku talidomid **5** został całkowicie wycofany z leczenia z powodu występowania wielu wad wrodzonych u dzieci, których matkom w okresie ciąży podawano preparat. Udokumentowano liczne neuropatie obwodowe oraz rzadkie wady, takie jak: fokomelia (wada rozwojowa kończyn), mikroftalmia oraz coloboma (wady rozwojowe gałki ocznej), a także nieprawidłowości w rozwoju narządów płciowych oraz wady narządów wewnętrznych, m.in. nerek, płuc, serca i przewodu pokarmowego (Vargesson, 2009; Chen i in., 2010). Pomimo wycofania talidomidu **5** z leczenia kontynuowano badania dotyczące jego właściwości. W 1998 roku został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w leczeniu rumienia guzowatego oraz innych stanów zapalnych skóry towarzyszących trądzowi (Radomsky i Levine, 2001), a w maju 2006 roku został dopuszczony w leczeniu szpiczaka mnogiego (szpiczaka plazmocytozy) (Melchert i List, 2007). Dwa lata później Europejska Agencja Leków również zatwierdziła talidomid **5** w terapii szpiczaka mnogiego MM (ang. *multiple myeloma*) (Thalidomide BMS, 2024). Talidomid **5** jest lekiem najdłużej stosowanym w terapii szpiczaka mnogiego w Europie. Obecnie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub melfalanem, prednizonem i bortezomibem jest stosowany jako lek pierwszego rzutu w terapii nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów powyżej 65 roku życia, niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, oraz do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT). Dodatkowo w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem jest stosowany u dorosłych pacjentów w terapii indukcyjnej oraz w terapii podtrzymującej po przeszczepie komórek

macierzystych. Jest przepisywany i wydawany pacjentom zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży” (Białkowska-Cybula i in., 2020; Thalidomide Accord, 2024).

Mechanizm działania talidomidu **5** nie jest w pełni poznany. Wykazano, że jego działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe warunkuje wiele czynników. Lek hamuje wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) w stymulowanych monocytach. Ponadto reguluje produkcję kilku cytokin, w tym interleukiny-2 (IL-2) i interferonu γ (IFN- γ), w celu modulowania funkcji limfocytów T i komórek NK (ang. *natural killer*). Talidomid **5** hamuje także angiogenezę komórek nowotworowych na skutek obniżenia aktywności czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (β -FGF), które biorą udział w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych. Ponadto blokuje cząsteczki odpowiedzialne za adhezję. W najnowszych badaniach wykazano, że biologicznym celem talidomidu **5** jest białko cereblon (CRBN), składnik kompleksu ligazy ubikwitynowej E3, który jest tworzony wraz z innymi białkami: DDB1 (ang. *DNA damaged-binding protein 1*), Cullin 4 (CUL4) oraz Roc1 (ang. *RING finger protein*). Wiązanie tego leku z CRBN hamuje aktywność kompleksu ligazy E3 i prowadzi do nagromadzenia nieznanych substratów nieulegających ubikwitynacji i degradacji przez proteasomy. Zależna od talidomidu **5** degradacja czynników transkrypcyjnych SALL4 i p63, niezbędnych dla rozwoju embrionalnego, najprawdopodobniej odgrywa kluczową rolę w embriopatii tego leku. Wolno wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu po 1–1,5 godziny od podania. Względne wiązanie enancjomerów *R* i *S* z białkami osocza wynosi odpowiednio 55% i 65%. Talidomid **5** przenika do nasienia mężczyzny, gdzie osiąga stężenie porównywalne ze stężeniem w osoczu. Jest on tylko w minimalnym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymu cytochromu P450 (CYP450), ulega natomiast nieenzymatycznej hydrolizie. Ponad 90% wchłoniętego talidomidu **5** wydalane jest w ciągu 48 godzin z moczem i kałem. W około 80% występuje w krwi w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) talidomidu u pacjentów po przyjęciu doustnym pojedynczej dawki wynosi od około 5,5 do 7,3 godziny (Gao i in., 2020; Teo i in., 2004; Thalidomide Accord, 2024).

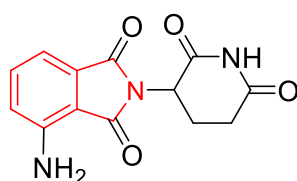


5 Talidomid

Rycina 8. Struktura talidomidu **5**.

POMALIDOMID 6, czyli 4-amino-2-(2,6-dioksopiperidyn-3-ylo)izoindolino-1,3-dion (Ryc. 9), jest strukturalnym analogiem talidomidu **5** o działaniu cytotoksycznym wobec komórek szpiczaka MM, a także antyproliferacyjnym i antyangiogennym. W leczeniu występuje jako mieszanina racemiczna (Rios-Tamayo i in., 2017). Jest lekiem immunomodulacyjnym III generacji opracowanym przez firmę Celgene (Huang i in., 2016). W 2013 roku został zatwierdzony przez FDA oraz EMA w terapii opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (RRMM), natomiast dwa lata później – również w terapii skojarzonej z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsza terapia zarówno lenalidomidem **1**, jak i bortezomibem była nieskuteczna. W 2017 roku FDA rozszerzyła zakres wykorzystania pomalidomidu **6** w terapii skojarzonej z daratumumabem (Engelhardt i in., 2018; Y. Li i in., 2015). Głównym punktem jego uchwytu jest białko cereblon (CRBN). Wiązanie pomalidomidu **6** z białkiem CRBN nasila ubikwitynację i proteolizę dwóch specyficznych czynników transkrypcyjnych: białka Ikaros (IKZF1) i Aiolos (IKZF3), które są istotne dla końcowego różnicowania limfocytu B. Osłabienie ich aktywności indukuje więc cytotoksyczność w stosunku do komórek szpiczaka mnogiego i obniża poziom czynnika regulującego cytokinę – interferon 4 (IRF 4) – która wpływa na przeżycie komórek szpiczaka MM. Ponadto pomalidomid **6** wzmacnia kostymulację zarówno limfocytów CD4+, jak i CD8+, a także produkcję interleukiny 2 (IL-2) i interferonu (IFN), co zwiększa aktywność komórek

NK (ang. *natural killer*). Kolejnym ważnym elementem mechanizmu działania pomalidomidu **6** jest zmniejszenie interakcji między komórkami szpiczaka mnogiego, a mikrośrodowiskiem szpiku kostnego (BM), w tym komórek zrębu BM (BMSC), co może skutkować adhezją komórek nowotworowych, a w konsekwencji ich opornością. Dodatkowo pomalidomid **6** zmniejsza poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (β -FGF), co skutkuje zahamowaniem angiogenezy. Nie jest jednak do końca potwierdzone, że ograniczenie angiogenezy przyczynia się do ogólnego efektu nowotworowego leków immunomodulacyjnych w terapii szpiczaka plazmocytozy. Ponadto hamuje aktywność cytokin prozapalnych, m.in. czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 12 (IL-12), w związku z czym zwiększa poziom innych interleukin o charakterze przeciwzapalnym, takich jak interleukina 10 (IL-10) (Engelhardt i in., 2018). Pomalidomid **6** szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 2–3 godzinach od podania. Średnia pozorna objętość dystrybucji (CV) waha się od 74 L (20%) do 138 L (30%), a stopień wiązania z białkami osocza zawarty jest w przedziale od 12% do 44%. Pomalidomid **6** metabolizowany jest na drodze enzymatycznej i hydrolitycznej. Główny szlak enzymatyczny produkujący około 43% metabolitów przebiega w wątrobie za pośrednictwem enzymów CYP1A2, CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu za pośrednictwem enzymów CYP2C19 i CYP2D6. Szlak hydrolityczny niezależny od CPY umożliwia produkcję około 25% metabolitów, podczas gdy usunięcie niezmienionego metabolitu następuje tylko w 10%. Wydalany jest głównie z moczem (73%), a jego średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wynosi około 7,5 godziny i jest nieznacznie dłuższy u osób zdrowych (Y. Li i in., 2015; Imnovid, 2024).



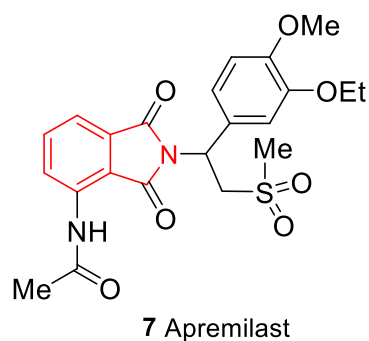
6 Pomalidomid

Rycina 9. Struktura pomalidomidu **6**.

APREMILAST 7, czyli *N*-{2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenilo)-2-(metylosulfonylo)etylo]-1,3-dioksoizoindolin-4-yl}oacetamid (Ryc. 10), to pochodna izoindolino-1,3-dionu wykazująca działanie immunomodulacyjne, opracowana we współpracy z firmą Celgene (Zerilli i Ocheretyaner, 2015). W 2014 roku lek został zatwierdzony przez FDA, a 2015 roku – przez EMA do leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz łuszczycowego zapalenia stawów. W 2019 roku FDA rozszerzyła zakres stosowania apremilastu **7** – zatwierdzono go do leczenia owrzodzeń jamy ustnej związanych z chorobą Behçeta, natomiast w 2021 ta sama agencja dodatkowo zatwierdziła stosowanie leku u pacjentów z łuszczycą plackowatą niezależnie od stopnia nasilenia choroby.

Apremilast **7** jest stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których nie nastąpiła wystarczająca odpowiedź na LMPCh lub wykazano nietolerancję tej terapii. Wskazany jest również w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub zastosowanie fotochemioterapii (terapii PUVA) okazało się nieskuteczne, źle tolerowane lub występowały przeciwwskazania (Carrascosa i Del-Alcazar, 2020; Otezla, 2024a; Otezla, 2024b). Apremilast **7** działa na wewnątrzkomórkową transdukcję sygnałów receptorowych – moduluje szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. Lek ten hamuje działanie fosfodiesterazy 4 (PDE4), która jest enzymem cyklicznego adenozylo-3,5-monofosforanu (cAMP) i występuje głównie w komórkach biorących udział w procesie zapalnym. Wzrost cAMP powoduje zmniejszenie produkcji mediatorów stanu zapalnego, takich jak: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), interferon IFN- γ

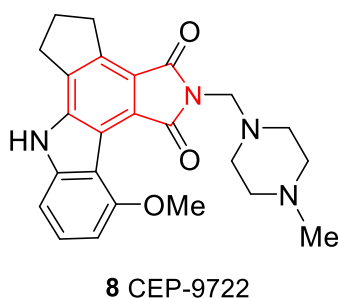
oraz interleukiny: IL-17, IL-23, a tym samym zahamowanie procesu zapalnego. Wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po około 2–3 godzinach od podania doustnego. Średnia pozorna objętość dystrybucji (CV) apremilastu **7** wynosi 87 L, co sugeruje dystrybucję leku poza naczynia. Stopień wiązania z białkami ludzkiego osocza wyznaczono na poziomie około 68%. Apremilast **7** jest metabolizowany zarówno na drodze zależnej, jak i niezależnej od cytochromu P450 (CYP). Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie CYP jest enzym CYP3A4, natomiast w mniejszym stopniu CYP1A2 oraz CYP2A6. Lek ten jest intensywnie metabolizowany: z moczem wydalane jest tylko 3% niezmienionej formy, natomiast z kałem 7%. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 9 godzin (Zerilli i Ocheretyaner, 2015; Otezla, 2024b).



Rycina 10. Struktura apremilastu **7**.

3.2. Substancje w fazie badań klinicznych

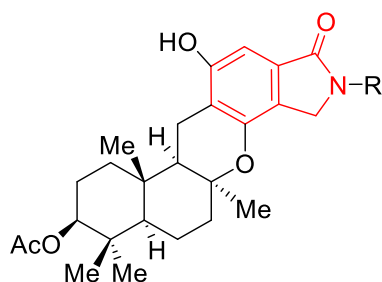
CEP-9722 8, czyli 11-metoksy-2-[(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-cyklopenta[*a*]pirolo[3,4-*c*]karbazolo-1,3(2*H*)-dion (Ryc. 11), jest pochodną izoindolino-1,3-dionu wykazującą aktywność przeciwnowotworową. W badaniach klinicznych I oraz II fazy potwierdzono skuteczność związku w leczeniu zaawansowanych guzów litych, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej (Plummer i in., 2014). Ponadto wykonano badania kliniczne (I faza) obejmujące wykorzystanie CEP-9722 **8** w leczeniu skojarzonym u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (Awada i in., 2016).



Rycina 11. Struktura CEP-9722 **8**.

4. Aktywność przeciwnowotworowa alkaloidów zawierających w swojej strukturze układ izoindolinonu

Pochodne izoindolinonu **9a** (ang. *memnobotrin A*) oraz **9b** (ang. *memnobotrin B*) (Ryc. 12) to naturalne związki wyizolowane po raz pierwszy pod koniec lat 90. XX wieku z grzyba *Memnoniella echinata* występującego powszechnie na całym świecie, należącego do rodziny *Stachybotryaceae*, izolowanego z gleby, a także różnych rozkładających się substratów roślinnych (Hinkley i in., 1999).



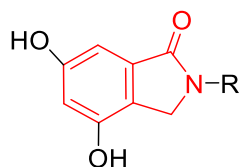
9a R = H Memnobotrin A

9b R = CH₂CH₂OH Memnobotrin B

Rycina 12. Struktury alkaloidów **9a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Przeprowadzone badania biologiczne wykazały aktywność cytostatyczną alkaloidów **9a–b**. Związek **9b** hamował wzrost komórek trzech badanych linii nowotworowych: ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (NCI-H460), ludzkiego estrogenozależnego gruczolakoraka piersi (MCF-7), ludzkiego raka centralnego układu nerwowego (SF-268) w zakresie 80–92%. Alkaloid **9a** wykazywał słabszą, ale selektywną aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii hormonozależnego raka piersi: hamował wzrost komórek linii MCF-7 w 64%. Dla związków **9a–b** oznaczono aktywność cytostatyczną w stężeniu 0,1 mM (Hinkley i in., 1999).

Inne izoindolinowe alkaloidy, związki **10a–c** (ang. *meyeroguillines A-C*) (Ryc. 13) wyizolowano w drugiej dekadzie XXI wieku z grzyba endofitycznego *Diaporthe phaseolorum* należącego do rodziny *Diaporthaceae* i bytującego na roślinie *Acanthus ilicifolius* (Cui i in., 2017b).



10a R = CH₂CH₂CH₂CH₂COOH Meyeroguilline A

10b R = CH₂CH₂CH₂CH₂COOCH₃ Meyeroguilline C

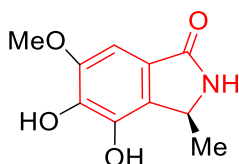
10c R = CH₂CH₂OH Meyeroguilline D

Rycina 13. Struktury alkaloidów **10a–c** zawierających układ izoindolinonu.

Otrzymane alkaloidy **10a–c** wykazywały słabą aktywność przeciwnowotworową (IC₅₀ > 50 μM) wobec pięciu badanych linii komórkowych: ludzkiego raka piersi (MDA-MB-435), ludzkiego raka wątrobowokomórkowego (HepG2), prawidłowych ludzkich komórek nabłonkowych sutka (MCF10A),

ludzkiego raka jelita grubego (HCT-116), ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (NCI-H460) (Cui i in., 2017b).

Do izoindolinowych alkaloidów o aktywności przeciwnowotworowej należy także związek **11** (ang. *chaetosisoindolinone*) (Ryc. 14) wyizolowany pod koniec drugiej dekady XXI wieku z grzyba *Chaetosphaeronema achilleae* zebranego w Iranie i należącego do rodziny *Asteraceae* (Narmani i in., 2019).

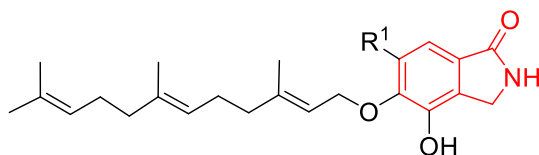


11 Chaetosisoindolinone

Rycina 14. Struktura alkaloidu **11** zawierającego układ izoindolinonu.

Związek **11** hamował proliferację komórek linii L929 (linia komórkowa mysich fibroblastów tkanki łącznej) oraz KB-3-1 (linia komórkowa raka szyjki macicy) w stężeniu odpowiednio 23 $\mu\text{g/ml}$ oraz 22 $\mu\text{g/ml}$. Jednak jego działanie było słabsze niż epotilonu B ($\text{IC}_{50} = 0,8 \mu\text{g/ml}$; $0,06 \mu\text{g/ml}$, odpowiednio dla linii L929 oraz KB-3-1). Dodatkowo dla związku **11** oznaczono aktywność przeciwgrzybiczą słabszą niż dla wzorca – nystatyny ($\text{MIC} = 16,66 \mu\text{g/ml}$) wobec *Mucor hiemalis* ($\text{MIC} = 66,66 \mu\text{g/ml}$) (Narmani i in., 2019).

Związki **12a** (ang. *aspernidine A*) i **12b** (ang. *aspernidine B*) (Ryc. 15) to kolejne alkaloidy o działaniu antyproliferacyjnym. Zostały wyizolowane po raz pierwszy u schyłku pierwszej dekady XXI wieku z grzyba kosmopolitycznego *Aspergillus nidulans* z rodziny *Trichocomaceae* występującego powszechnie w ciepłych krajach na całym świecie (Scherlach i in., 2010).



12a R = OMe Aspernidine A

12b R = OH Aspernidine B

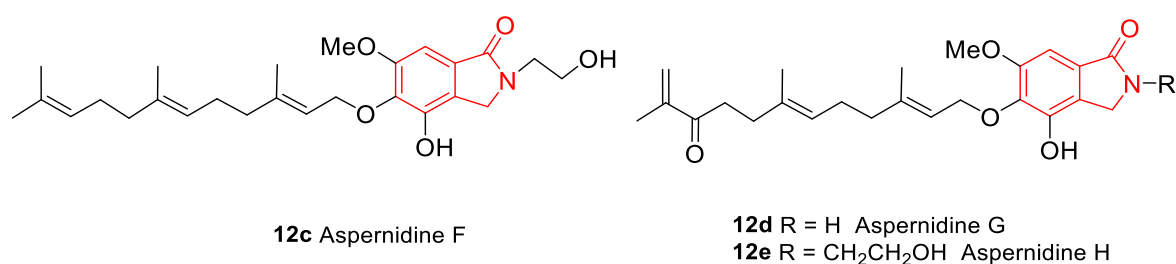
Rycina 15. Struktury alkaloidów **12a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Badanie aktywności przeciwnowotworowej przeprowadzono na dwóch liniach komórkowych: mysich fibroblastów tkanki łącznej (L929) oraz ludzkiej przewlekłej białaczki szpikowej (K562). Oba związki wykazywały umiarkowaną aktywność w stosunku do obu linii komórkowych (Tabela 1, Ryc. 15) (Scherlach i in., 2010).

Tabela 1. Wartości GI_{50} wyznaczone dla alkaloidów **12a–b**.

Związek	GI_{50} (μM)	
	L929	K562
Aspernidine A 12a	35,8	34,3
Aspernidine B 12b	39,5	39,5

Dekadę później z grzyba *Aspergillus nidulans* wyizolowano także analogi strukturalne związków **12a–b** – alkaloidy **12c–e** (ang. *aspernidines F–G*) (Ryc. 16) (Li i in., 2020).



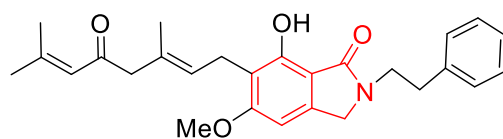
Rycina 16. Struktury alkaloidów **12c–e** zawierających układ izoindolinonu.

Otrzymane związki **12c–e** poddano ocenie działania biologicznego w stosunku do pięciu ludzkich linii komórkowych tj. linii ludzkiej ostrej białaczki (HL-60), linii niedrobnokomórkowego raka płuca (A-549), linii ludzkiego raka wątroby (SMMC-7721), linii estrogenozależnego gruczolakoraka piersi (MCF-7) oraz linii raka jelita grubego (SW-480). Wyższą aktywność antyproliferacyjną od działania cisplatyny, użytej w badaniu jako lek referencyjny, oznaczono tylko dla alkaloidu **12e** w stosunku do linii SW-80. Dla pozostałych badanych alkaloidów aktywność cytostatyczna wobec linii raka okrężnicy była niższa od aktywności wzorca. Związki **12c** oraz **12d** wykazywały słabsze od cisplatyny działanie przeciwnowotworowe w stosunku do wszystkich badanych linii komórkowych (Tabela 2, Ryc. 16) (Li i in., 2020).

Tabela 2. Wartości IC_{50} wyznaczone dla alkaloidów **12c–e**.

Związek	IC_{50} (μM)				
	HL-60	A-549	SMMC-7721	MCF-7	SW-480
Aspernidine F 12c	>40	>40	>40	>40	>40
Aspernidine G 12d	28,75 ± 0,17	>40	>40	28,3 1 ± 0,57	21,67 ± 1,39
Aspernidine H 12e	15,81 ± 0,66	33,03 ± 0,52	17,17 ± 0,32	17,80 ± 0,13	4,77 ± 0,40
Cisplatyna	3,22 ± 0,10	13,17 ± 0,27	12,65 ± 2,01	22,96 ± 0,58	18,01 ± 1,81

Pochodna **13** (ang. *hericenone B*) (Ryc. 17) należy do alkaloidów wyizolowanych z grzyba *Hericium erinaceum* należącego do rodziny *Hericiaceae*, powszechnie znanego jako grzyb jadalny, rosnącego na martwych pniach twardego drewna w krajach azjatyckich oraz w Europie (Kawagishi, i in., 1990).

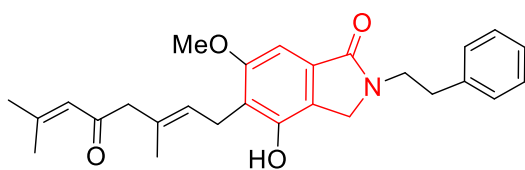


13 Hericenone B

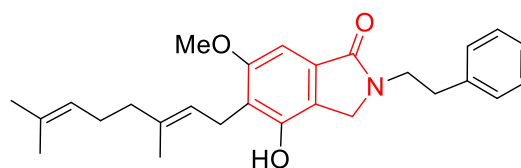
Rycina 17. Struktura alkaloidu **13** zawierającego układ izoindolinonu.

Badania biologiczne uzyskane dla alkaloidu **13** potwierdziły jego aktywność antyproliferacyjną wobec linii komórkowej raka szyjki macicy (HeLa) w stężeniu 6,3 $\mu\text{g/ml}$ (Kawagishi i in., 1990). Udowodniono także jego silne działanie przeciwplatek. Związek **13** selektywnie hamował agregację płytek krwi indukowaną kolagenem, natomiast nie hamował agregacji płytek pod wpływem działania m.in. trombiny, tromboksanu A₂, adrenaliny, adenosyno-5'-difosforanu (ADP) (Mori i in., 2010).

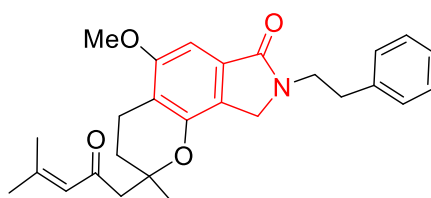
Wśród izoindolinowych alkaloidów o aktywności przeciwnowotworowej wskazać można także związki **14** (ang. *isohericenone*), **15** (ang. *isohericerin*) oraz **16** (ang. *erinacerin A*) (Ryc. 18) wyizolowane po raz pierwszy na przełomie pierwszej i drugiej dekady XXI wieku również z grzyba *Hericium erinaceum* z rodziny *Hericiaceae* (Kim i in., 2012; Miyazawa i in., 2012; Yaoita i in., 2005).



14 Isohericenone



15 Isohericerin



16 Erinacerin A

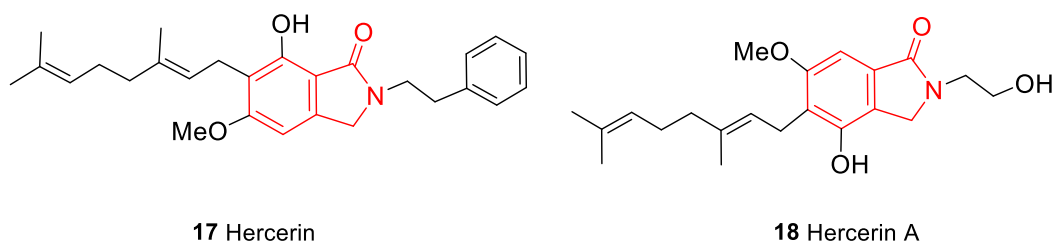
Rycina 18. Struktury alkaloidów **14–16** zawierających układ izoindolinonu.

Aktywność cytostatyczna alkaloidów **14–16** została zbadana na czterech liniach komórkowych: ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (A-549), ludzkiego raka jajnika (SKOV-3), ludzkiego czerniaka (SK-ML-2) oraz ludzkiego raka jelita grubego (HCT-15). Działanie przeciwnowotworowe wyizolowanych pochodnych w stosunku do wszystkich badanych linii było słabsze w porównaniu z lekiem referencyjnym – doksorubicyną. Najwyższą aktywność antyproliferacyjną wobec badanych linii komórkowych oznaczono dla związku **14** (Tabela 3, Ryc. 18) (Kim i in., 2012).

Tabela 3. Wartości IC₅₀ wyznaczone dla alkaloidów **14-16**.

Związek	IC ₅₀ (μM)			
	A-549	SKOV-3	SK-MEL-2	HCT-15
Isohericenone 14	2,6	3,1	1,9	2,9
Isohericerin 15	21	8,9	3,1	19
Erinacerin A 16	11	11	7,7	14
Doksorubicyna	0,001	0,003	0,002	0,081

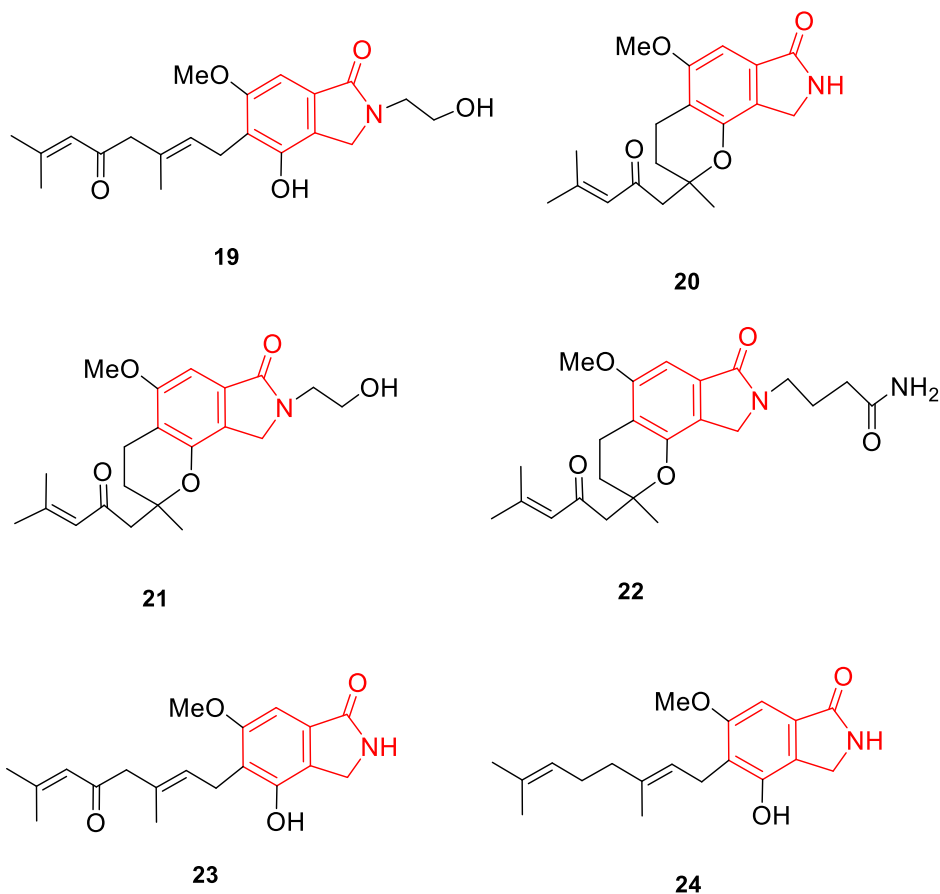
W drugiej dekadzie XXI wieku również z grzyba *Hericum erinaceum* wyizolowano alkaloidy **17** (ang. *hericerin*) oraz **18** (ang. *hericerin A*) (Ryc. 19) (Li W. i in., 2015).



Rycina 19. Struktury alkaloidów **17-18** zawierających układ izoindolinonu.

Otrzymane związki **17-18** przebadano pod kątem aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowej ludzkiej ostrej białaczki (HL-60) oraz linii komórkowej ludzkich fibroblastów płuc płodu (HEL-299). Alkaloidy **17-18** wykazywały selektywne działanie przeciwnowotworowe w stosunku do komórek linii HL-60. Oznaczone wartości stężenia hamującego dla związków **17** oraz **18** (IC₅₀ = 5,47 ± 0,32; 3,06 ± 0,56 μM, odpowiednio) były wyższe w porównaniu z wartościami stężenia wyznaczonego dla wzorca – mitoksantronu (IC₅₀ = 0,075 ± 0,005 μM) (Li W. i in., 2015).

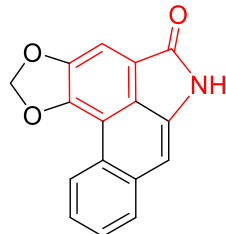
Związki **19-24** (Ryc. 20) to kolejna grupa alkaloidów wyizolowana w latach 20. XXI wieku z grzyba *Hericum erinaceum* (Wang i in., 2016).



Rycina 20. Struktury alkaloidów **19–24** zawierających układ izoindolinonu.

Związki **19–24** hamowały wzrost komórek obu badanych linii ludzkiego raka wątroby SMMC-7221 oraz MHCC-97H. W linii komórkowej SMMC-7221 aktywność wyższą niż 5-fluorouracyl przy stężeniu 5µg/ml wykazywał tylko związek **22**. Natomiast w linii MHCC-97H najwyższą aktywność, porównywalną z działaniem wzorca, wykazywały alkaloidy **22** i **24** (Wang i in., 2016).

Związek **25** (ang. *aristolactam II*, *cepharanone A*) (Ryc. 21) to alkaloid należący do arystolakta-mów o aktywności cytostatycznej, zawierający w swej strukturze farmakofor – układ fenantrenu. Został po raz pierwszy wyizolowany w latach 70. XX wieku z tkanki kalusowej rośliny gruboszowatej (sukulentu) *Stephania cepharantha* należącej do rodziny *Menispermaceae* i pochodzącej z krajów azjatyckich: Chin, Tajwanu oraz Wietnamu (Akasu i in., 1974). W toku dalszych badań związek **25** wydzielono także z rośliny *Aristolochia argentina* należącej do rodziny *Aristolochiaceae* naturalnie występującej w północnej Argentynie, Paragwaju i Boliwii (Priestap, 1985).

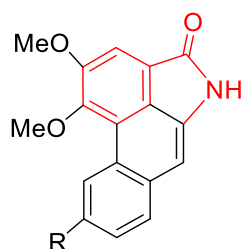


25 Aristolactam II (Cepharanone A)

Rycina 21. Struktura alkaloidu **25** zawierającego układ izoindolinonu.

Badanie aktywności przeciwnowotworowej alkaloidu **25** przeprowadzono na pięciu liniach komórkowych: ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (A-549), ludzkiego raka płaskonabłonkowego (KB³), ludzkiego raka jelita grubego (HT-29), ludzkiej ostrej białaczki (HL-60) oraz mysiej białaczki limfatycznej (P-388). Najwyższą aktywność cytostatyczną oznaczono w stosunku do linii A-549 oraz P-388 (ED₅₀ = 1,7; 2,3 µg/ml odpowiednio dla linii A-549 i P-388), nieco słabsze działanie wykazano wobec pozostałych badanych linii komórkowych (ED₅₀ = 3,3 – 4,1 µg/ml) (Wu i in., 1994).

Z biegiem lat wyizolowano wiele analogów alkaloidu **25** (Ryc. 21) (Sun i in., 1987; Li i in., 2009; Marti i in., 2013; Jing i in., 2017) wykazujących aktywność przeciwnowotworową, w tym związki naturalne **26a** (ang. *aristolactam BII*, *cepharanone B*) oraz **26b** (ang. *aristolactam BIII*) (Ryc. 22). Alkaloidy **26a–b** wyizolowano po raz pierwszy w latach 80. XX wieku z *Aristolochia argentina* (Priestap, 1985), a w późniejszych latach także z różnych gatunków roślin należących do rodzin: *Aristolochiaceae*, *Annonaceae*, *Piperaceae*, *Saururaceae* (Kim i in., 2008; Choi i in., 2009).



26a R = H Aristolactam BII (Cepharanone B)

26b R = OMe Aristolactam BIII

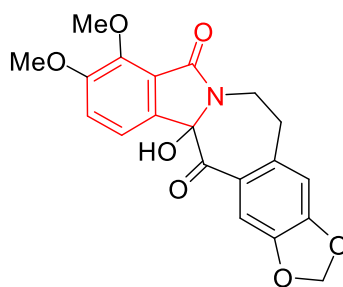
Rycina 22. Struktury alkaloidów **26a–c** zawierających układ izoindolinonu.

Alkaloid **26b** wykazywał dużo wyższą aktywność cytostatyczną wobec linii komórkowych: raka macicy (MES-SA), ludzkiego raka jelita grubego (HCT-15) oraz linii komórkowych lekoopornych: raka macicy (MES-SA/DX5) oraz raka jelita grubego (HCT-15/CLO2) w porównaniu z alkaloidem **26a**. Aktywność przeciwnowotworowa związku **26b** wobec badanych lekoopornych linii komórkowych była wyższa niż wzorca – etopozydu. Natomiast wobec linii: MES-SA oraz HCT-15 pochodna **26b** wykazywała słabsze działanie w porównaniu z użytym w badaniu lekiem referencyjnym. Związek **26a** odznaczał się dużo niższą aktywność cytostatyczną wobec wszystkich badanych linii komórkowych (Tabela 4, Ryc. 22) (Choi i in., 2009), wykazywał natomiast aktywność przeciwmalaryczną w zakresie stężeń 7,51–11,01 µg/ml (Reddy i Jeganmohan, 2017).

Tabela 4. Wartości GI₅₀ wyznaczone dla alkaloidów **26a-b**.

Związek	GI ₅₀ (µM)			
	MES-SA	MES-SA/DX5	HCT-15	HCT-15/CLO2
Aristolactam BII 26a	>30,00	>30,00	>30,00	>30,00
Aristolactam BIII 26b	2,70	2,82	3,74	3,35
Etopozyd	0,21	9,72	1,25	10,02

Związek **27** (ang. *chilenine*) (Ryc. 23) należący do izoindolinobenzoazepinowych alkaloidów wyizolowano w latach 80. XX wieku z krzewu *Berberis empetrifolia* Lam., należącego do rodziny *Berberidaceae* i naturalnie występującego głównie w strefie klimatu umiarkowanego na półkuli północnej (Fajardo i in., 1982).

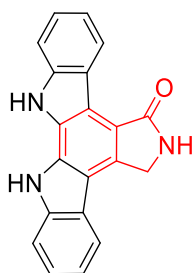


27 Chilenine

Rycina 23. Struktura alkaloidu **27** zawierającego układ izoindolinonu.

Alkaloid **27** wykazywał słabą aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka piersi, płuc, okrężnicy i prostaty, a także raka naskórkowego nosogardzieli w stężeniu mikromolarnym, jak również słabą aktywność przeciwmalaryczną (Leonard, 2013).

W latach 90. XX wieku opisano alkaloid **28** (ang. *staurosporinone*) (Ryc. 24), zawierający w swej strukturze fragment karbazolu. Związek ten wyizolowano z organizmu eukariotycznego – śluzowca *Lycogala epidendrum* należącego do rodziny *Polycitoridae* i występującego pospolicie na całym świecie z wyjątkiem Antarktydy, a także z żółwiaka morskiego *Eudistoma sp.* bytującego u wybrzeży Afryki Zachodniej (Frode i in., 1994; Horton i in., 1994).

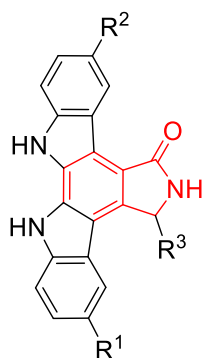


28 Staurosporinone

Rycina 24. Struktura alkaloidu **28** zawierającego układ izoindolinonu.

Pochodna **28** wykazuje aktywność antyproliferacyjną *in vitro* w stosunku do linii komórkowej białaczki mysiej (P388) ($IC_{50} = 3,2 \mu M$) oraz linii niedrobnokomórkowego raka płuc (A-549) ($IC_{50} = 2,0 \mu M$). Dodatkowo hamuje adhezję komórek mysiego chłoniaka z limfocytów T (EL-4) przy stężeniu $30 \mu M$ oraz aktywność siedmiu izoenzymów kinazy białkowej C (PKC) (Horton i in., 1994).

W późniejszych latach wyizolowano wiele naturalnych analogów alkaloidu **28** (Ryc. 24), m.in. związki **29a–c** (Ryc. 25) otrzymane z morskich tlenowych bakterii Gram-dodatnich *Streptomyces spp.* należących do promieniowców (Wang i in., 2018).



29a R¹ = H, R² = OH, R³ = H

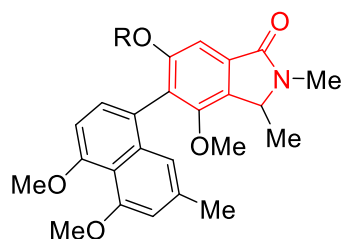
29b R¹ = OH, R² = H, R³ = H

29c R¹ = OH, R² = H, R³ = OMe

Rycina 25. Struktury alkaloidów **29a-c** zawierających układ izoindolinonu.

Najwyższą aktywność antyproliferacyjną (IC₅₀ = 8,0 μM) wobec komórek linii ludzkiego raka prostaty (PC-3) oznaczono dla alkaloidu **29a**, jednak była ona niższa od leku referencyjnego – staurosporyny (IC₅₀ = 0,039 μM). Związek **29b** wykazywał natomiast działanie hamujące wobec kinazy białkowej związanej z Rho (ROCK2) (IC₅₀ = 5,7 nM), zbliżone do wzorca (IC₅₀ = 7,8 nM) (Wang i in., 2018).

Naftalenoizoindolinowe alkaloidy **30a** (ang. *ancistrobrevoline A*) oraz **30b** (ang. *ancistrobrevoline B*) (Ryc. 26) wyizolowano na początku trzeciej dekady XXI wieku z drzewiastej winorośli *Ancistrocladus abbreviatus* należącej do rodziny *Ancistrocladaceae* i pochodzącej z przybrzeżnych lasów deszczowych Afryki Zachodniej (Fayez i in., 2022).



30a R = Me Ancistrobrevoline A

30b R = H Ancistrobrevoline B

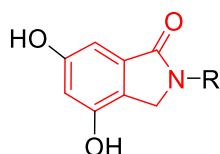
Rycina 26. Struktury alkaloidów **30a-b** zawierających układ izoindolinonu.

Dla otrzymanych alkaloidów **30a-b** wykonane badania biologiczne *in vitro* potwierdziły ich aktywność przeciwnowotworową wobec linii komórkowej MCF-7 oraz A-549 przy stężeniu 100 μM. Związki **30a-b** wykazywały wyższe działanie antyproliferacyjne wobec komórek linii A-549 w porównaniu z komórkami linii MCF-7 (Tabela 5, Ryc. 26) (Fayez i in., 2022).

Tabela 5. Wartości cytotoksyczności wyznaczone dla alkaloidów **30a–b**.

Związek	Cytotoksyczność [%]	
	MCF-7	A-549
Ancistrobrevoline A 30a	37,7 ± 12,7	72,7 ± 2,88
Ancistrobrevoline B 30b	43,0 ± 6,73	68,3 ± 3,88

Alkaloidy **31a–c** (Ryc. 27) zostały wyizolowane po raz pierwszy w latach 20. XXI wieku z grzyba trującego *Chlorophyllum molybdites* należącego do rodziny *Agaricaceae* i występującego w Ameryce Północnej (Lee i in., 2022).



31a R = H

31b R = CH₂CH₂OH

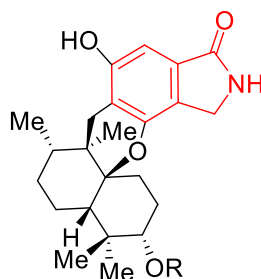
31c R = CH₂CH₂CH₂C(O)OCH₃

Rycina 27. Struktury alkaloidów **31a–c** zawierających układ izoindolinonu.

Wyizolowane alkaloidy **31a–c** zbadano pod kątem działania odwracającego oporność wielolekową (MDR) komórek nowotworowych: linii raka macicy (MES-SA), linii lekoopornego raka macicy (MES-SA/DX5), linii raka jelita grubego (HCT15) oraz linii lekoopornego raka jelita grubego (HCT15/CL02). Najwyższą aktywność wykazywał alkaloid **31b**, który w stężeniu 20 μM nasilał cytotoksyczność indukowaną paklitakselem w komórkach linii: MES-SA/DX5, HCT15 i HCT15/CL02, jednak nie miał wpływu na cytotoksyczność wobec komórek linii MES-SA (Lee i in., 2022).

5. Alkaloidy zawierające w swej strukturze układ izoindolinonu o aktywności przeciwwirusowej

Należące do seskwiterpenów związki **32a** (ang. *stachyflin*) i **32b** (ang. *acetylstachyflin*) (Ryc. 28) zostały wyizolowane na początku XXI wieku na drodze fermentacji grzybów z rodziny *Stachybotryaceae* (Minagawa i in., 2002a).



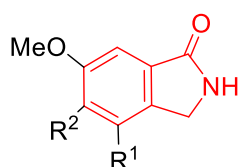
32a R = H Stachyflin

32b R = Ac Acetylstachyflin

Rycina 28. Struktury alkaloidów **32a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Związek **32a** wykazywał działanie przeciwwirusowe *in vitro* wobec wirusa grypy AH1N1 ($IC_{50} = 0,003 \mu M$). Aktywność ta była około 1760 razy wyższa w porównaniu z lekiem referencyjnym – amantadyną ($IC_{50} = 5,3 \mu M$) oraz 250 razy wyższa w porównaniu z zanamawirem ($IC_{50} = 0,75 \mu M$). Alkaloid **32b** wykazywał natomiast blisko 80-krotnie niższą aktywność niż stachyflin **32a** wobec badanego szczepu wirusa ($IC_{50} = 0,23 \mu M$). Opisano także mechanizm działania przeciwwirusowego alkaloidu **32a** polegający na zahamowaniu przy udziale hemaglutyniny (HA) procesu fuzji pomiędzy otoczką wirusa a błoną komórkową, która jest niezbędna do wnikięcia wirusa grypy w komórkę gospodarza. Jest to mechanizm różniący się od działania podstawowych leków zatwierdzonych do leczenia grypy, takich jak amantadyna czy zanamawir (Minagawa i in., 2002a; Minagawa i in., 2002b; Watanabe i in., 2010).

Związki **33a** (ang. *emerimidine A*) oraz **33b** (ang. *emerimidine B*) (Ryc. 29) to kolejna grupa alkaloidów hamująca odwrotną transkryptazę wirusa grypy typu A (H1N1). Związki **33a–b** zostały po raz pierwszy wyizolowane w na początku drugiej dekady XXI wieku z grzyba endofitycznego wydzielonego z rośliny namorzynowej *Aegiceras corniculatum* (Zhang i in., 2011).

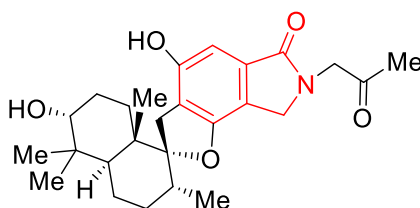


33a $R^1 = OH$, $R^2 = OMe$ Emerimidine A

33b $R^1 = OMe$, $R^2 = OH$ Emerimidine B

Rycina 29. Struktury alkaloidów **33a–b** zawierających układ izoindolinonu.

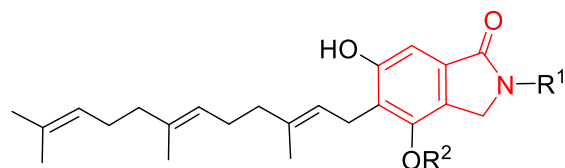
Kolejnymi alkaloidami wyizolowanymi w drugiej dekadzie XXI w., również z grzybów z rodziny *Stachybotryaceae* z gatunku *Stachybotrys chartarum*, są pochodne **34** (ang. *stachybotrin D*) (Ryc. 30) (Ma i in., 2013), **35a–c** (ang. *stachybotrynes B–D*) (Ryc. 31) (Zhao i in., 2017), **36a–c** (ang. *chartarutines A–C*) oraz **36d–g** (ang. *chartarutines E–H*) (Ryc. 32) (Li i in., 2014). Związek **34** hamował replikację wirusa ludzkiego niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) poprzez celowanie w odwrotną transkryptazę. Szczegółowe badania wykazały zdolność blokowania przez alkaloid **34** szczepów wirusa HIV-1 opornych na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) oraz tzw. dzielnego typu wirusa HIV-1 w zakresie stężeń 7,0–23,8 μM (Ma i in., 2013).



34 Stachybotrin D

Rycina 30. Struktura alkaloidu **34** zawierającego układ izoindolinonu.

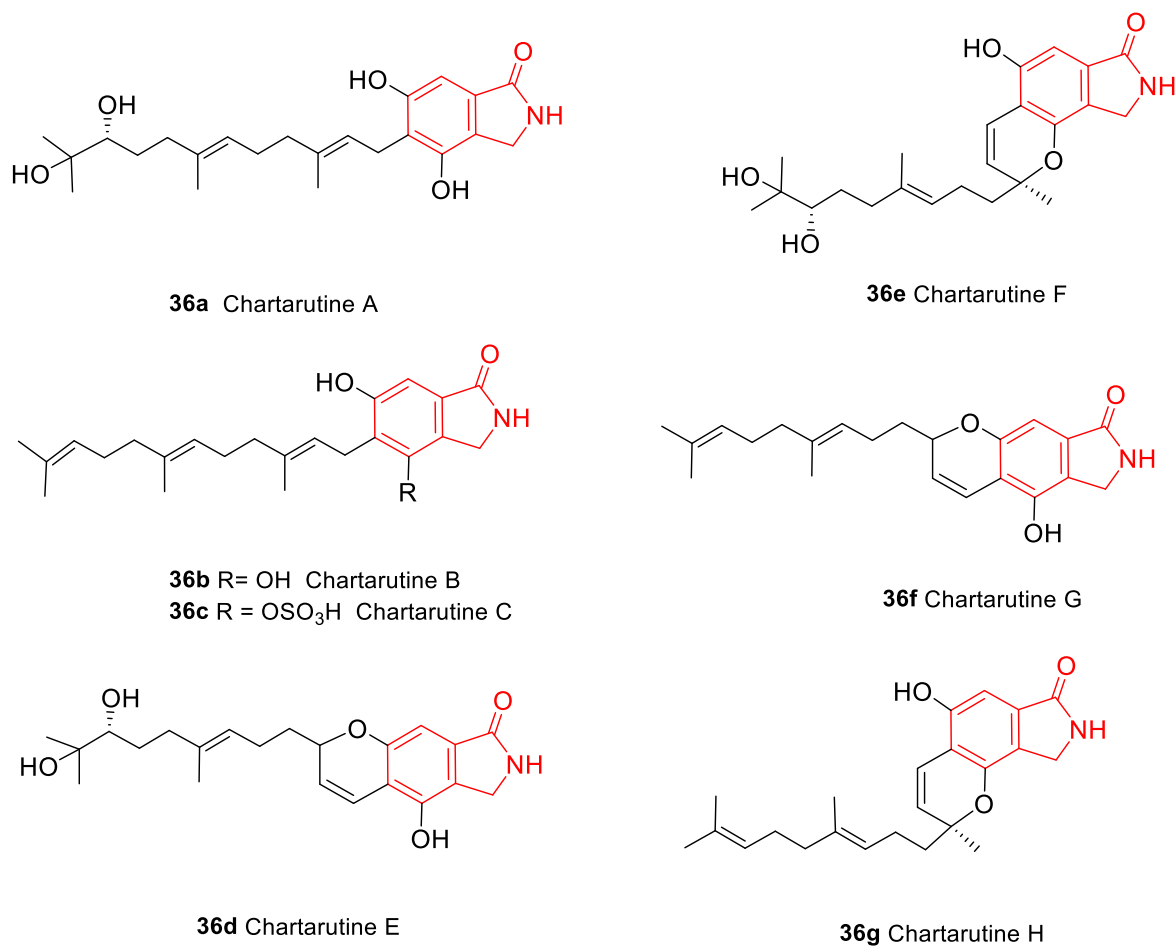
Alkaloidy **35a–c** (Ryc. 31) hamowały odwrotną transkryptazę wirusa HIV ($IC_{50} = 9,3; 1,0; 9,6 \mu M$ odpowiednio dla związku **35a**, **35b**, **35c**) słabiej w porównaniu z użytym w badaniu wzorcem – efawirenzem ($IC_{50} = 2,0 nM$) (Zhao i in., 2017).



- 35a** $R^1 = CH_2CH_2OH$, $R^2 = H$ Stachybotrysam B
35b $R^1 = CH_2CH_2OH$, $R^2 = SO_3H$ Stachybotrysam C
35c $R^1 = CH_2CH_2CH_2COOH$, $R^2 = SO_3H$ Stachybotrysam D

Rycina 31. Struktury alkaloidów **35a–c** zawierających układ izoindolinonu.

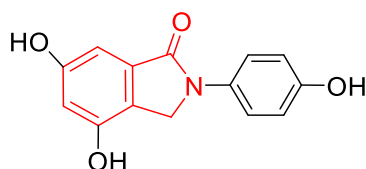
Z kolei spośród pochodnych **36a–g** (Ryc. 32) najlepsze działanie wobec wirusa HIV, jednak słabsze od leku referencyjnego – efawirenzu ($IC_{50} = 0,65 \mu M$), wykazano dla alkaloidów **36b** ($IC_{50} = 4,90 \mu M$), **36f** ($IC_{50} = 5,57 \mu M$) oraz **36g** ($IC_{50} = 5,58 \mu M$). Pozostałe alkaloidy **36a**, **36c** oraz **36e–f** hamowały replikację wirusa HIV, jednak przy wyższym stężeniu ($IC_{50} = 18,63–74,00 \mu M$) (Li i in., 2014).



Rycina 32. Struktury alkaloidów **36a–g** zawierających układ izoindolinonu.

6. Aktywność przeciwutleniająca alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

Związek **37** (ang. *clitocybin A*) (Ryc. 33) należy do alkaloidów izoindolinowych o aktywności przeciwutleniającej. Po raz pierwszy został wyizolowany pod koniec drugiej dekady XXI wieku z grzyba *Clitocybe aurantiaca* należącego do rodziny *Hygrophoropsidaceae*, rosnącego pojedynczo lub w grupach w lasach liściastych i mieszanych (Moon i in., 2009; Lee i in., 2019).

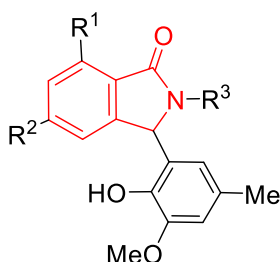


37 Clitocybin A

Rycina 33. Struktura alkaloidu **37** zawierającego układ izoindolinonu.

Najnowsze badania wykazały aktywność antyoksydacyjną alkaloidu **37**. Działanie przeciwutleniające oznaczono przy użyciu trzech metod z wykorzystaniem trwałych rodników: ABTS (2,2'-azobis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonian diamonu), DPPH (2,2-difenylo-1-pikrylohydrazyl) oraz $O_2^{\cdot -}$. Najwyższą aktywność antyoksydacyjną ($IC_{50} = 6,4 \pm 0,2 \mu M$), wyższą w porównaniu ze standardowym przeciwutleniaczem – kwasem ferulowym ($IC_{50} = 8,6 \pm 0,2 \mu M$), oznaczono z wykorzystaniem rodnika ABTS (Lee i in., 2019).

Do izoindolinowych alkaloidów o aktywności przeciwutleniającej należą także związki **38a–b** (ang. *daldinans A-B*) oraz **38c–f** (ang. *daldinans D-G*) (Ryc. 34), po raz pierwszy wyizolowane w drugiej i trzeciej dekadzie XXI wieku z grzyba *Daldinia concentrica* należącego do rodziny *Hypoxylaceae*, a rosnącego na martwych pniach i gałęziach drzew liściastych (Lee i in., 2012; Ki i in., 2022).



- 38a** $R^1 = OMe$, $R^2 = OH$, $R^3 = CH_2CH_2CH_2COOCH_3$ Daldinan A
38b $R^1 = OMe$, $R^2 = OH$, $R^3 = CH_2COOH$ Daldinan B
38c $R^1 = OMe$, $R^2 = OH$, $R^3 = CH(COOH)CH_2CH_2COOCH_3$ Daldinan D
38d $R^1 = OMe$, $R^2 = OH$, $R^3 = CH_2COOCH_3$ Daldinan E
38e $R^1 = OH$, $R^2 = OMe$, $R^3 = CH(CH_3)COOH$ Daldinan F
38f $R^1 = OH$, $R^2 = OMe$, $R^3 = CH(CH_3)COOCH_3$ Daldinan G

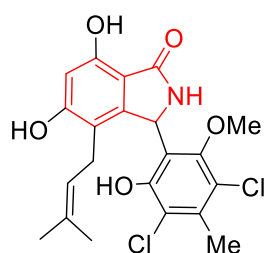
Rycina 34. Struktury alkaloidów **38a–f** zawierających układ izoindolinonu.

Działanie antyoksydacyjne alkaloidów **38a–f** oceniano za pomocą testów aktywności wychwytywania wolnych rodników, dzięki wykorzystaniu metody z użyciem rodnika ABTS. Najwyższe działanie antyoksydacyjne, wyższe niż związków referencyjnych: troloksu ($IC_{50} = 4,09 \pm 0,67 \mu M$) oraz

butylohydroksyanizolu (BHT) ($IC_{50} = 3,37 \pm 0,53 \mu M$), oznaczono dla pochodnej **38c** ($IC_{50} = 2,65 \pm 0,27 \mu M$). Alkaloidy **38d–f** wykazywały nieco słabszą zdolność zmiatania rodnika ABTS ($IC_{50} = 3,21 \pm 0,16 - 3,50 \pm 0,24 \mu M$). Najśłabsze działanie przeciwutleniające wyznaczono dla związków **38a–b** ($IC_{50} = 12,62 \pm 0,69; 39,67 \pm 0,60 \mu M$, odpowiednio) (Ki i in., 2022).

7. Aktywność mikrobiologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

Związek **39** (ang. *pestalachloride A*) (Ryc. 35) to alkaloid o aktywności przeciwgrzybiczej po raz pierwszy wyizolowany na początku XXI wieku z grzyba endofitycznego *Pestalotiopsis adusta* będącego patogenem roślinnym i należącego do rodziny *Sporocadaceae* (Li i in., 2008).

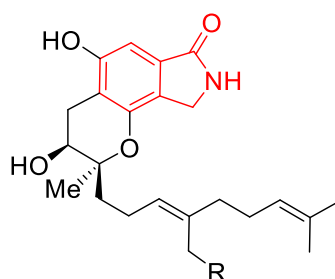


39 Pestalachloride A

Rycina 35. Struktura alkaloidu **39** zawierającego układ izoindolinonu.

Badania aktywności przeprowadzono na trzech gatunkach grzybów: *Fusarium culmorum*, *Gibberella zeae*, *Verticillium aiba-atrum*. Najlepsze działanie grzybobójcze uzyskano wobec *Fusarium culmorum* (MIC = 7,2 μM) (Li i in., 2008).

Kolejne alkaloidy: **40a** (ang. *stachybotrin A*) oraz **40b** (ang. *stachybotrin B*) (Ryc. 36) zostały po raz pierwszy wyizolowane w latach 90. XX wieku z grzyba z rodzaju *Stachybotrys* należącego do rodziny *Stachybotryaceae* (Xu i in., 1992).



40a R = CH₂OH Stachybotrin A

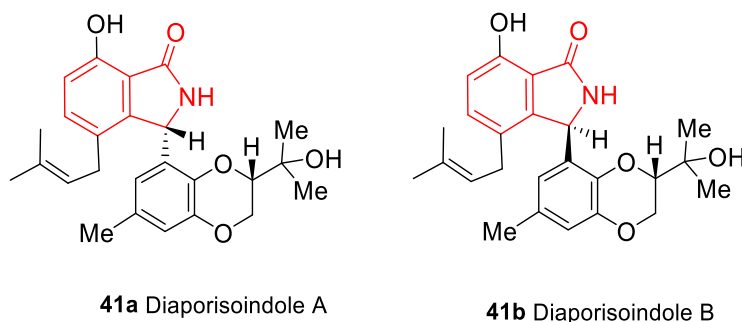
40b R = Me Stachybotrin B

Rycina 36. Struktury alkaloidów **40a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Związki **40a–b** wykazywały aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepu bakterii Gram-dodatniej *Bacillus subtilis*. Zmierzona średnica strefy zahamowania wzrostu (ZOI) wynosiła odpowiednio: 8 mm oraz 10 mm w stężeniu 10 μg /dysk. Hamowały także wzrost grzybów nitkowych: *Ascobolus furfuraceus* oraz *Sordaria fimicola* w 50% w stężeniu odpowiednio 20 μg /dysk oraz 10 μg /dysk. Dodatkowo pochodna **40a** wykazywała umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną ($ED_{50} = 20-30 \mu g/ml$)

wobec komórek linii: ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (A-549), estrogenozależnego gruczolakoraka piersi (MCF-7), ludzkiego raka jelita grubego HT-29 (Xu i in., 1992).

Związki **41a** (ang. *diaporisoindole A*) i **41b** (ang. *diaporisoindole B*) (Ryc. 37) to alkaloidy o działaniu przeciwgruźliczym. Zostały po raz pierwszy wyizolowane w drugiej dekadzie XXI wieku z grzyba endofitycznego z rodzaju *Diaporthe sp.* należącego do rodziny *Diaporthaceae* i bytującego na roślinach namorzynowych (Cui i in., 2017a; Cui i in., 2018a).

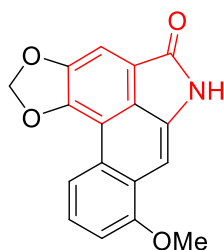


Rycina 37. Struktury alkaloidów **41a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Związek **41a** wykazywał wyższe działanie hamujące fosfatazę tyrozynową *Mycobacterium tuberculosis* ($IC_{50} = 4,2 \pm 0,2 \mu M$) niż **41b** ($IC_{50} > 50,0 \mu M$) (Cui i in., 2017a). Dodatkowo dla alkaloidów **41a** oraz **41b** określono także aktywność przeciwzapalną w zakresie stężeń $8,3 \pm 0,3 - 8,9 \pm 0,2 \mu M$ (Cui i in., 2018a).

8. Aktywność przeciwzapalna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

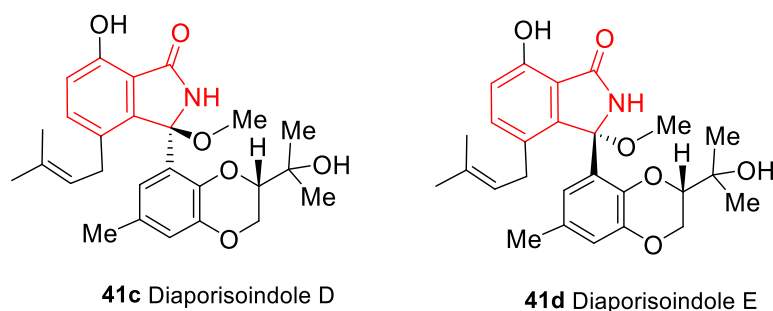
Związek **42** (ang. *aristolactam I*) (Ryc. 38) to alkaloid należący do arytsolaktamów, który został wyizolowany po raz pierwszy w latach 70. XX wieku z sukulentu *Stephania cepharantha* (Akasu i in., 1974), a w późniejszym okresie także z rośliny *Aristolochia indica* należącej do rodziny *Aristolochiaceae*, powszechnie występującej na terenach Indii, Sri Lanki, Nepalu, Bangladeszu, Azji Południowo-Wschodniej i Australii (Desai i in., 2014). Jest alkaloidem o działaniu przeciwzapalnym, który hamuje wytwarzanie interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) w stężeniu $52,0 \pm 8,0 \mu M$ dla IL-6 oraz $116,8 \pm 83,25 \mu M$ dla TNF- α (Desai i in., 2014).



42 Aristolactam I

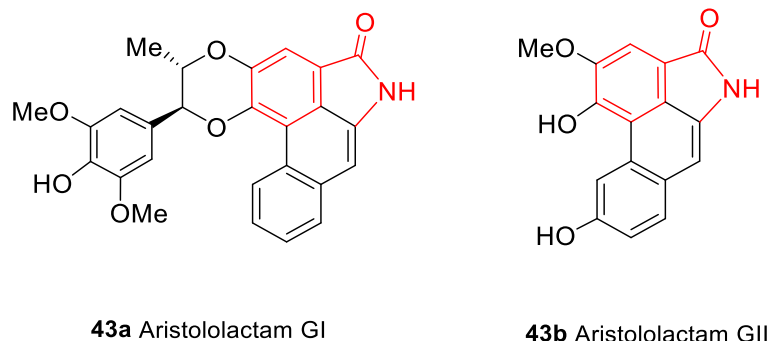
Rycina 38. Struktura alkaloidu **42** zawierającego układ izoindolinonu.

Do alkaloidów o działaniu przeciwzapalnym należą również związki **41c** (ang. *diaporisoindole D*) oraz **41d** (ang. *diaporisoindole E*) (Ryc. 39) będące analogami **41a–b** (Ryc. 37), po raz pierwszy wyizolowane w drugiej dekadzie XXI wieku z grzyba endofitycznego z rodzaju *Diaporthe sp.* (Cui i in., 2018a), jak również **43a** (ang. *aristolactam GI*) i **43b** (ang. *aristolactam GII*) (Ryc. 40) wyizolowane po raz pierwszy w drugiej dekadzie XXI wieku z łodygi rośliny *Fissistigma oldhamii* należącej do rodziny *Annonaceae* (Ge i in., 2013). W badaniu *in vitro* dla związków **41c–d** oznaczono umiarkowaną aktywność przeciwzapalną. Pochodna **41d** ($IC_{50} = 18,2 \mu M$) wykazywała nieco wyższe działanie niż związek **41c** ($IC_{50} = 22,7 \mu M$) (Cui i in., 2018a).



Rycina 39. Struktury alkaloidów **41a–b** zawierających układ izoindolinonu.

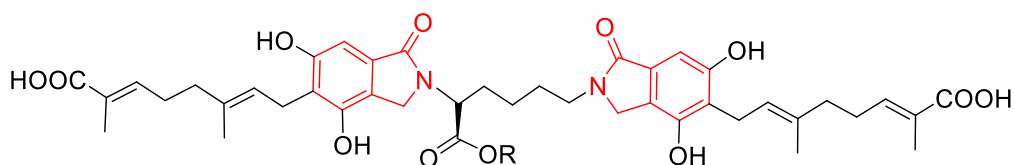
Alkaloidy **43a–b** (Ryc. 40) w postaci surowych ekstraktów chloroformowych wykazywały najwyższe działanie hamujące wytwarzanie zarówno interleukiny 6 (IL-6) ($IC_{50} = 18,98 \mu g/ml$), jak i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) ($IC_{50} = 38,25 \mu g/ml$) (Ge i in., 2013).



Rycina 40. Struktury alkaloidów **43a–b** zawierających układ izoindolinonu.

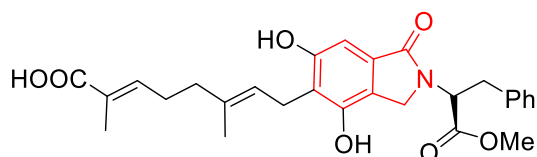
9. Aktywność hipoglikemizująca alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

Alkaloidy **44a–b** (ang. *caputmedusin A-B*) oraz **45** (ang. *caputmedusin C*) (Ryc. 41) zostały wyizolowane po raz pierwszy w drugiej dekadzie XXI z jadalnego i leczniczego grzyba *Hericium caput-medusa* należącego do rodziny *Hericiaceae* (Chen i in., 2017).



44a R = H Caputmedusin A

44b R = Me Caputmedusin B

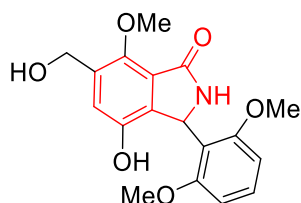


45 Caputmedusin C

Rycina 41. Struktury alkaloidów **44a–b** oraz **45** zawierających układ izoindolinonu.

Alkaloidy **44a–b** są inhibitorami α -glikozydazy. Najwyższe działanie hamujące aktywność α -glikozydazy oznaczono dla pochodnej **44b** ($IC_{50} = 36,2 \mu M$). Związki **44a** oraz **45** wykazywały nieznacznie niższe działanie hamujące aktywność badanego enzymu ($IC_{50} = 39,2; 40,8 \mu M$ odpowiednio dla związku **44a** oraz **45**) (Chen i in., 2017).

Enancjomery (+)-**46** (ang. (+) *asperglactam A*) oraz **46** (ang. (-) *asperglactam A*) (Ryc. 42) otrzymano w latach 20. XXI wieku z endofitycznego grzyba namorzynowego *Aspergillus versicolor* należącego do rodziny *Trichocomaceae* (Cui i in., 2018b).



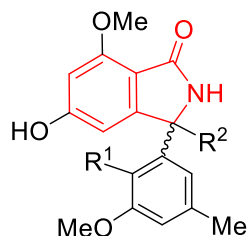
46 (\pm)-Asperglactam A

Rycina 42. Struktura alkaloidu (\pm)-**46** zawierającego układ izoindolinonu.

Przeprowadzone badania biologiczne *in vitro* dla obu enancjomerów związku **46** (ang. *asperglactam A*) wykazały ich aktywność hamującą względem α -glikozydazy. Wyższe działanie blokujące badany enzym oznaczono dla (+)-**46** (ang. (+) *asperglactam A*) ($IC_{50} = 50,5 \mu M$). Drugi enancjomer alkaloidu (-)-**46** (ang. (-) *asperglactam A*) hamował α -glikozydazę przy nieco wyższej wartości stężenia $60,1 \mu M$ (Cui i in., 2018b).

10. Różna aktywność biologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

Alkaloidy **47a–c** (ang. *entonalactams A-C*) (Ryc. 43) wyizolowano po raz pierwszy w latach 20. XXI wieku z grzybów z rodzaju *Entonaema sp.* należących do rodziny *Xylariaceae*, porastających australijskie lasy deszczowe (Choomuenwa i in., 2015).

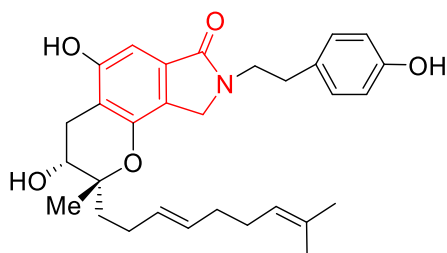


- 47a** R¹ = OH, R² = H Entonalactam A
47b R¹ = OMe, R² = H Entonalactam B
47c R¹ = OMe, R² = OH Entonalactam C

Rycina 43. Struktury alkaloidów **47a–c** zawierających układ izoindolinonu.

W badaniach *in vitro* oznaczono aktywność alkaloidów **47a–c** wobec pasożytów *Plasmodium falciparum*. Najwyższą aktywność wykazywał związek **47a** hamujący wzrost *Plasmodium falciparum* w 36% przy stężeniu 50 μ M. Alkaloidy **47b–c** wykazywały słabsze działanie przeciwmalaryczne hamujące wzrost badanego pasożyta w odpowiednio 18% oraz 26% przy tym samym stężeniu związku (Choomuenwai i in., 2015).

Związek **48** (ang. *stachybotrin C*) (Ryc. 44) to alkaloid o działaniu neurogennym wyizolowany po raz pierwszy w latach 90. XX wieku z grzyba pleśniowego *Stachybotrys parvispora* należącego do rodziny *Stachybotryaceae* (Nozawa i in., 1997).

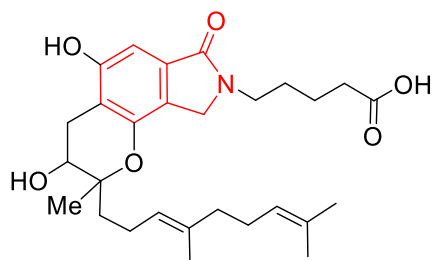


48 Stachybotrin C

Rycina 44. Struktura alkaloidu **48** zawierającego układ izoindolinonu.

Zbadano wpływ związku **48** na żywotność szczyrzyc komórek neuronalnych kory mózgowej. Wykazano wyraźne działanie ochronne przed uszkodzeniem komórek nerwowych. Maksymalny efekt zaobserwowano w stężeniu 3 μ g/ml, a liczba żywych komórek wzrosła siedmiokrotnie w porównaniu z próbą kontrolą (Nozawa i in., 1997).

Alkaloid **49** (ang. *staplabin*) (Ryc. 45) został także po raz pierwszy wyizolowany w latach 90. XX wieku z grzyba *Stachybotrys microspora* należącego do rodziny *Stachybotryaceae* (Shinohara i in., 1996).

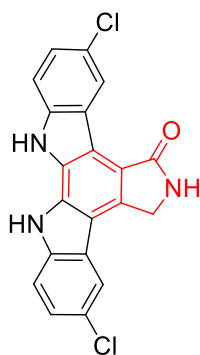


49 Staplabin

Rycina 45. Struktura alkaloidu **49** zawierającego układ izoindolinonu.

Związek **49** stymulował wiązanie plazminogenu oraz zymogenu zarówno z komórkami fibryny, jak i z komórkami linii U937 oraz powodował dwukrotny wzrost siły wiązania w zakresie stężeń 0,3–0,5 mM (Shinohara i in., 1996).

Pochodną **50** (ang. *tjipanazole K*) (Ryc. 46) wyizolowano po raz pierwszy w latach 20. XXI wieku z sinicy *Fischerella ambigua* należącej do rodziny *Fischerellaceae* (Chilczuk i in., 2020).



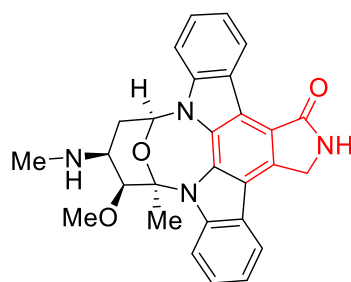
50 Tjipanazole K

Rycina 46. Struktura alkaloidu **50** zawierającego układ izoindolinonu.

Otrzymany związek **50** hamował aktywność ludzkiego białka ABCG2 ($IC_{50} = 75 \mu M$) będącego pompą typu ABC i tworzącą homodimery oraz aktywnie transportującą leki i inne substraty zarówno naturalne, jak i syntetyczne, a jego nadekspresja prowadzi do oporności na leki przeciwnowotworowe (Chilczuk i in., 2020).

11. Wielokierunkowa aktywność biologiczna alkaloidów zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu

Związek **51** (ang. *staurosporine*) (Ryc. 47) jest alkaloidem indolokarbazolowym o różnorodnej aktywności biologicznej, wyizolowanym po raz pierwszy w latach 70. XX wieku z bakterii *Streptomyces staurosporeus* (Omura i in., 1977; Oka i in., 1986).

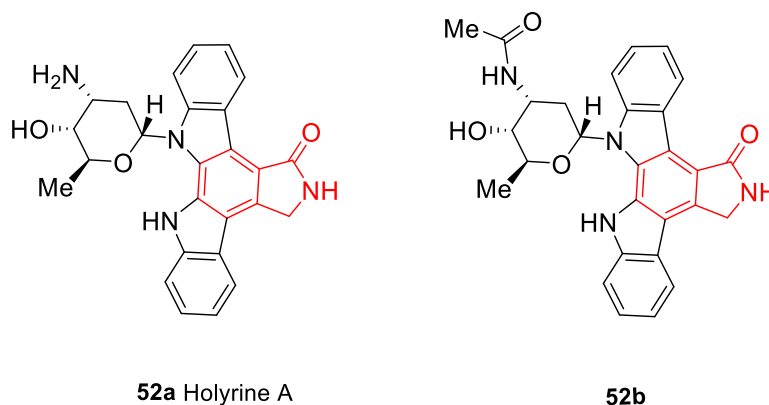


51 Staurosporine

Rycina 47. Struktura alkaloidu **51** zawierającego układ izoindolinonu.

Początkowo wykazano aktywność przeciwgrzybiczą alkaloidu **51**. Najwyższą aktywność wykazano wobec grzybów: *Sclerotinia cinerea* oraz *Piricularia oryzae* (MIC = 0,78 mcg/ml), nieco słabszą natomiast wobec: *Candida pseudotropicalis*, *Aspergillus brevipes* oraz *Saccharomyces sake* (MIC = 3,13 µg/ml) (Omura i in., 1977). W późniejszych badaniach udowodniono, że związek **51** silnie hamuje agregację płytek krwi indukowaną kolagenem lub ADP (IC₅₀ = 3,4; 11,6 µM), nie wpływa natomiast na agregację płytek krwi indukowaną trombiną (Oka i in., 1986). Wykazano także działanie inhibujące alkaloidu **51** wobec kinazy białkowej C (PKC) przy stężeniu wynoszącym 2,7 nM oraz hamujące wzrost komórek linii HeLa (IC₅₀ = 4 × 10⁻³ nM) (Tamaoki i in., 1986). Oznaczono również aktywność przeciwnowotworową m.in. wobec linii komórkowej ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej (MOLT-4) (Bruno i in., 1992) oraz linii HT-29 (Qiao i in., 1996).

Z biegiem lat wyizolowano, a następnie opisano w literaturze wiele naturalnych analogów związku **51** (Ryc. 47) (Sánchez i in., 2006), m.in. alkaloid **52a** (Ryc. 48) hamujący działanie wybranych kinaz oraz jego acetylową pochodną – związek **52b** (Ryc. 48) o działaniu antyproliferacyjnym wobec linii komórkowej ludzkiego raka prostaty (PC-3) (IC₅₀ = 0,097 µM) (Williams i in., 1999; Sánchez i in., 2006; Wang i in., 2018; Zhou i in., 2019).

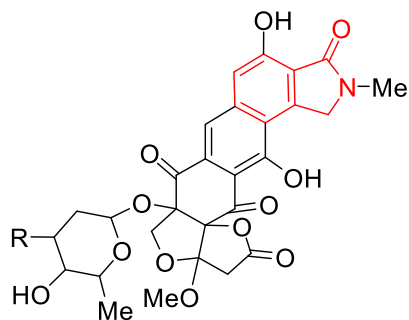


52a Holarine A

52b

Rycina 48. Struktury alkaloidów **52a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Do alkaloidów izoindolinowych o różnorodnej aktywności biologicznej należą także związki **53a** (ang. *lactonamycin*) oraz **53b** (ang. *lactonamycin Z*) (Ryc. 49), po raz pierwszy opisane na przełomie XX i XXI wieku. Alkaloidy **53a–b** zostały wyizolowane z bakterii z rodziny *Streptomycetaceae*: odpowiednio z gatunku *Streptomyces rishiriensis* oraz *Streptomyces sanglieri* (Matsumoto i in., 1996; Höltzel i in., 2003).



53a R = H Lactonamycin
53b R = OH Lactonamycin Z

Rycina 49. Struktury alkaloidów **53a–b** zawierających układ izoindolinonu.

Zbadano aktywność przeciwbakteryjną związku **53a** w stosunku do wybranych szczepów bakterii Gram-dodatnich (Tabela 5, Ryc. 49) (Matsumoto i in., 1999).

Tabela 5. Wartości MIC wyznaczone dla alkaloidu **53a**.

MIC [$\mu\text{g/ml}$] dla lactonamycin 53a								
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Corynebacterium bovis</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
0,78	0,39	0,39	0,20	0,78	0,39	0,20 – 0,78	0,20 – 0,78	0,39 – 1,56

Alkaloid **53a** wykazywał najwyższą aktywność w stosunku do bakterii *Bacillus cereus* oraz *Enterococcus faecalis*. Oznaczono także jego działanie cytostatyczne (Tabela 6). Związek **53a** był aktywny w stosunku do wszystkich dziewięciu badanych linii komórkowych, przy czym najwyższą aktywność zaobserwowano w stosunku do linii komórkowej mysiego chłoniaka z limfocytów T (EL-4) oraz linii komórkowej mysiej białaczki limfocytowej (L1210). Nieco słabsze działanie wykazano wobec komórek linii mysiej białaczki limfatycznej (P-388) oraz mysiego mięsaka (Meth A) (Tabela 6, Ryc. 49) (Matsumoto i in., 1999).

Tabela 6. Wartości IC_{50} wyznaczone dla alkaloidu **53a**.

IC_{50} [$\mu\text{g/ml}$] dla lactonamycin 53a								
L1210	P-388	EL-4	Ehrlich	S180	IMC	FS-3	Meth A	B16-BL6
0,087	0,123	0,064	1,290	3,300	1,970	2,220	0,150	0,860

Alkaloid **53b** (ang. *lactonamycin Z*) to również związek o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwnowotworowym. Badanie aktywności przeciwbakteryjnej związku **53b** przeprowadzono dla sześciu wybranych gatunków bakterii – mierzono średnicę strefy zahamowania wzrostu przy stężeniu

1 mg/ml. Najsilniejsze działanie przeciwbakteryjne oznaczono wobec bakterii: *Arthrobacter oxydans* oraz *Arthrobacter paescens* (Tabela 7, Ryc. 49) (Höltzel i in., 2003).

Tabela 7. Wartości ZOI wyznaczone dla alkaloidu **53b**.

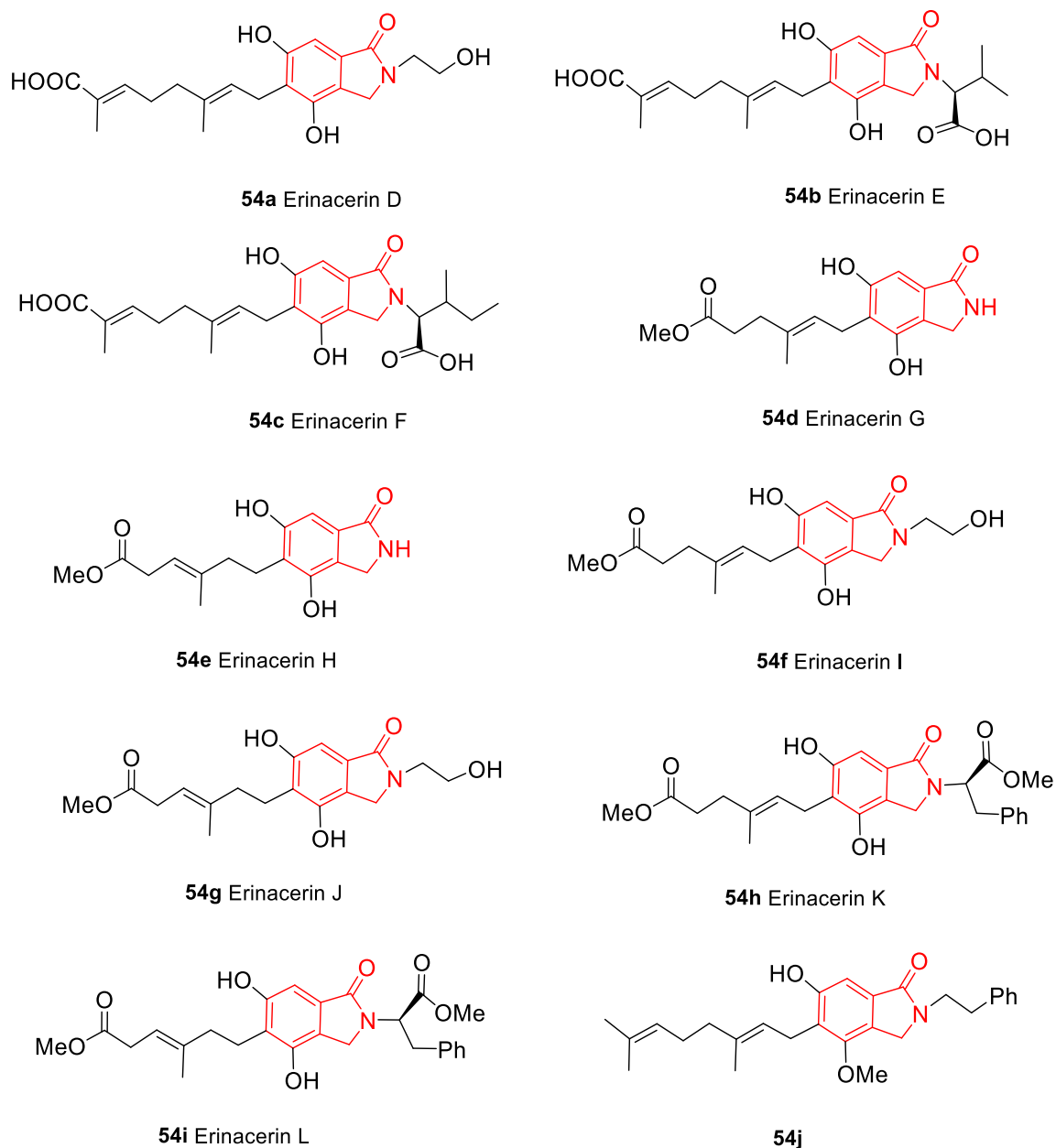
ZOI [mm] dla <i>lactonamycin Z 53b</i>					
<i>Arthrobacter aureoscens</i>	<i>Arthrobacter oxydans</i>	<i>Arthrobacter paescens</i>	<i>Rhodococcus erythropolis</i>	<i>Streptococcus aureus</i>	<i>Streptomyces viridochromogenes</i>
10	24	21	7	9	17

Z kolei aktywność antyproliferacyjną pochodnej **53b** potwierdzono badaniami biologicznymi przeprowadzonymi na trzech liniach komórek nowotworowych. Najwyższe działanie cytostatyczne alkaloidu **53b** wyznaczono wobec komórek linii MCF-7 (Tabela 8, Ryc. 49) (Höltzel i in., 2003).

Tabela 8. Wartości GI₅₀ wyznaczone dla alkaloidu **53b**.

GI ₅₀ [µg/ml] dla <i>lactonamycin Z 53b</i>		
HMO2	MCF-7	Hep G2
1,9	0,85	5,1

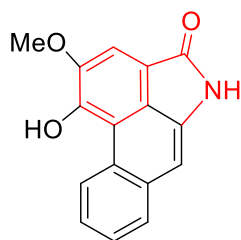
Alkaloidy **54a–i** (ang. *erinacerin D-L*) oraz **54j** (Ryc. 50) zostały po raz pierwszy wyizolowane w drugiej dekadzie XXI wieku, także z grzyba *Hericium erinaceum*. Otrzymane związki poddano badaniami biologicznym *in vitro* w celu oceny ich działania hamującego α -glikozydazę oraz antyproliferacyjnego w stosunku do dwóch linii komórek nowotworowych: HeLa oraz A-549 (Wang i in., 2015).



Rycina 50. Struktury alkaloidów **54a–j** zawierających układ izoindolinonu.

Najwyższą aktywność blokującą enzym α -glikozydazę wykazywał związek **54j** ($IC_{50} = 5,3 \mu M$). Nieco słabsze działanie oznaczono dla alkaloidów **54b** ($IC_{50} = 12,8 \mu M$) oraz **54e** ($IC_{50} = 10,3 \mu M$). Ponadto w serii otrzymanych alkaloidów związek **54j** wykazywał także najwyższą aktywność cytostaticzną zarówno wobec komórek linii HeLa ($IC_{50} = 40,5 \mu M$), jaki i linii A-549 ($IC_{50} = 49,0 \mu M$). Pochodne **54g** oraz **54h** również były aktywne przeciwnowotworowo, jednak słabiej hamowały proliferację komórek badanych linii ($IC_{50} = 87,1 - 96,1 \mu M$). Dla wszystkich badanych alkaloidów **54a–j** aktywność cytostaticzna była niższa niż użytego w badaniu leku referencyjnego – cisplatyny ($IC_{50} = 12,6-14,4 \mu M$) (Wang i in., 2015).

Związek **26c** (ang. *aristolactam FI*, *piperolactam A*) (Ryc. 51) to alkaloid o działaniu antyproliferacyjnym oraz przeciwzapalnym wyizolowany po raz pierwszy w latach 80. XX wieku z *Aristolochia argentina* (Priestap 1985), a w kolejnych latach m.in. z roślin: *Fissistigma bracteolatu* należącej do rodziny *Annonaceae* oraz *Pepper longum* z rodziny *Piperaceae* rosnącej w południowo-wschodniej Azji (Kim i in., 2008; Choi i in., 2009).

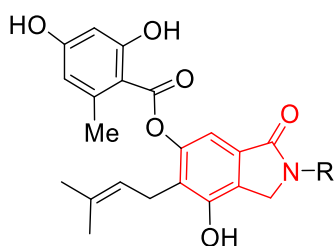


26c Aristolactam FI (Piperolactam A)

Rycina 51. Struktury alkaloidów **26c** zawierających układ izoindolinonu.

Alkaloid **26c** wykazywał aktywność przeciwzapalną – hamował działanie induktora wytwarzania anionorodnika ponadtlenkowego – *N*-formylo-metionilo-leucylo-feniloalaniny (fMLP) w zakresie stężeń $4,68 \pm 0,75 \mu\text{g/ml}$, a także lipopolisacharydu (LPS) generującego rodnik tlenu azotu (NO) przy nieco niższych wartościach stężenia hamującego $2,47 \pm 0,76 \mu\text{g/ml}$ (Lan i in., 2005). Badanie aktywności przeciwnowotworowej wykonano na liniach: MES-SA, MES-SA/DX5, HCT-15, HCT-15/CLO2. Najwyższą aktywność antyproliferacyjną oznaczono w stosunku do linii MES-SA/DX5 ($\text{GI}_{50} = 26,96 \mu\text{M}$), jednak niższą od działania etopozydu ($\text{GI}_{50} = 9,72 \mu\text{M}$) (Choi i in., 2009).

Do indolinowych alkaloidów o wielokierunkowym działaniu należą także związki **55a–d** (ang. *sterenins A-D*) oraz **55e–g** (ang. *sterenins K-M*) (Ryc. 52) wyizolowane na przetomie pierwszej i drugiej dekady XXI wieku z grzyba *Stereum hirsutum* należącego do rodziny *Stereaceae*, którego owocniki są stosowane w chińskiej medycynie ludowej (Ito-Kobayashi i in., 2008; Wang i in., 2014).



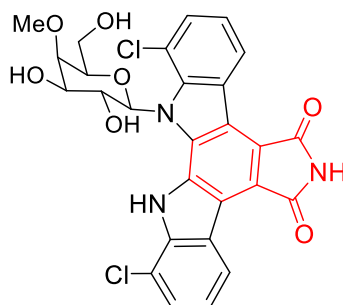
- 55a** R = CH₂CH₂OH Sterenin A
55b R = CH(COOH)CH₂CH₂COOH Sterenin B
55c R = H Sterenin C
55d R = CH₂COOH Sterenin D
55e R = CH₂CH₂CH₂COOH Sterenin K
55f R = CH(COOH)CH(CH₃)CH₂CH₃ Sterenin L
55g R = CH(COOH)CH₂CH(CH₃)₂ Sterenin M

Rycina 52. Struktury alkaloidów **55a–g** zawierających układ izoindolinonu.

Działanie hamujące alkaloidów **55a–c** oraz **55e–g** wobec α -glikozydazy oceniano w badaniu *in vitro*. Alkaloid **55c** zawierający atom wodoru przy atomie azotu wykazywał najwyższe działanie inhibujące enzym α -glikozydazę w stężeniu $3,31 \pm 0,10 \mu\text{M}$. Dla pozostałych alkaloidów oznaczono słabszą aktywność hamującą α -glikozydazę ($\text{IC}_{50} = 12,32 \pm 0,26 - 36,64 \pm 0,22 \mu\text{M}$) (Wang i in., 2014). Dodatkowo dla alkaloidów **55a–d** zbadano *in vitro* działanie blokujące enzymy: dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidową typu 1 (HSD1) oraz typu 2 (HSD2). Związki **55a–d** wykazywały selektywne działanie wobec HSD1. Najwyższą aktywność inhibującą wobec dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 wykazywały alkaloidy **55a** oraz **55c** ($\text{IC}_{50} = 230-240 \text{ nM}$) (Ito-Kobayashi i in., 2008).

12. Alkaloidy zawierające w swej strukturze układ izoindolino-1,3-dionu

Alkaloid **56** (ang. *rebeccamycin*) (Ryc. 53) wyizolowano po raz pierwszy w latach 80. XX wieku z promieniowca uzyskanego z próbki gleby pobranej w Panamie (Bush i in., 1987; Rudd i in., 2015). Obecnie dowiedziono, że związek **56** jest naturalnie wytwarzany przez bakterię nitkową *Lechevalieria aerocolonigenes* (Pommerehne i in., 2019).



56 Rebeccamycin

Rycina 53. Struktura alkaloidu **56** zawierającego układ izoindolino-1,3-dionu.

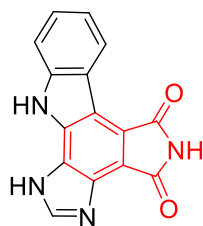
Badanie aktywności cytostatycznej wykonano na sześciu liniach komórkowych: ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (A-549), mysiego czerniaka (B16-F10), ludzkiego raka jelita grubego (HCT-116), ludzkiego raka nosogardzieli (KB^b), raka jelita grubego (Moser), mysiego raka płuc (M109). Najwyższą aktywność antyproliferacyjną odnotowano wobec komórek linii B16-F10 oraz HCT-116. Działanie to było wyższe w porównaniu ze związkami referencyjnymi – cisplatyną i mitomycyną. Najśłabsze działanie zaobserwowano wobec linii Moser (Tabela 9, Ryc. 53) (Bush i in., 1987).

Tabela 9. Wartości IC₅₀ wyznaczone dla alkaloidu **56**.

Związek	IC ₅₀ [µg/ml]					
	A-549	B16-F10	HCT-116	KB ^b	Moser	M109
Rebeccamycin 56	1,2	0,48	0,41	16,4	98,0	27,9
Mitomycyna	0,72	2,6	0,8	0,65	6,0	1,7
Cisplatyna	8,1	8,0	8,2	2,6	9,6	6,6

Dodatkowo dla alkaloidu **56** przeprowadzono ocenę aktywności przeciwbakteryjnej, na podstawie której wykazano jego działanie wobec *Staphylococcus aureus* (MIC = 1 µg/ml) oraz *Streptococcus faecalis* (MIC = 8 µg/ml). Oznaczona aktywność była niższa niż leku referencyjnego – ampicyliny (MIC = 0,03 – 0,5 µg/ml) (Bush i in., 1987).

Kolejnym alkaloidem zawierającym układ izoindolino-1,3-dionu jest związek **57** (ang. *arcyriaflavin A*) (Ryc. 54) wyizolowany także po raz pierwszy w latach 80. XX wieku z grzyba *Arcyria nutans* obecnie zwanego *Arcyria obvelata* i należącego do rodziny *Arcyriaceae* (Fonseca i in., 1995).



59 Granulatimide

Rycina 56. Struktura alkaloidu **59** zawierającego układ izoindolino-1,3-dionu.

Związek **59** jest silnym inhibitorem punktu kontrolnego G2, dla którego wartość IC_{50} oznaczona w badaniu *in vitro* mieści się w zakresie 1–1,8 μM (Berlinck i in., 1998). W późniejszych badaniach wykazano także działanie hamujące alkaloidu **59** wobec kinazy punktu kontrolnego 1 (Chk1) ($IC_{50} = 0,25 \mu\text{M}$) (Lavrard i in., 2014).

13. Podsumowanie

W literaturze opisano wiele aktywnych biologicznie związków zawierających w swej strukturze układ izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu. Aktualnie do Rejestru Produktów Leczniczych w Polsce wpisanych jest pięć leków wykazujących różne działanie farmakologiczne. Talidomid **5** i jego strukturalne analogi pomalidomid **6** oraz lenalidomid **1** to leki o działaniu przeciwnowotworowym stosowane u pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego (plazmocytozowego), apremilast **7** jest skutecznym środkiem wykorzystywanym w leczeniu objawów spowodowanych zapalnymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym łuszczycy, natomiast chlortalidon **2** jest lekiem o działaniu moczopędnym stosowanym u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym. Dla kilku pochodnych izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu przeprowadzono także badania kliniczne. Najbardziej obiecujące wyniki badań III fazy wykonano dla iberdomidu **3**, będącego analogiem talidomidu i wykazującego także działanie przeciwnowotworowe wobec komórek szpiczaka mnogiego. Prace nad syntezą oraz badaniem aktywności biologicznej związków z fragmentem izoindolinonu oraz izoindolino-1,3-dionu prowadzone są w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie, co może doprowadzić do opracowania nowych leków zawierających w swej strukturze bicykliczny układ izoindolinonu lub izoindolino-1,3-dionu.

Bibliografia

- Agarwal R. 2022. Spironolactone and chlorthalidone-old drugs, new uses-but approach with caution. *Nephrology Dialysis Transplantation* 37(3), str. 407–408. DOI: [10.1093/ndt/gfab328](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab328).
- Akasu M., Itokawa H., Fujita M., 1974. For new fluorescent components isolated from callus-tissue of stephania-cepharantha. *Tetrahedron Letters* (41), str. 3609–3612. DOI: [10.1016/S0040-4039\(01\)91980-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91980-X).
- Awada A., Campone M., Varga A., Aftimos P., Frenel J.S., Bahleda R., Gombos A., Bourbouloux E., Soria J.C. 2016. An open-label, dose-escalation study to evaluate the safety and pharmacokinetics of CEP-9722 (a PARP-1 and PARP-2 inhibitor) in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Anti-Cancer Drugs* 27(4), str. 342–348. DOI: [10.1097/cad.0000000000000336](https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000336).
- Beechinor R.J., Mohyuddin G.R., Mitchell D.E., Aaron D., Mahmoudjafari Z. 2023. The story of the development of generic lenalidomide: How one company thwarted the Hatch-Waxman Act to generate billions of dollars in revenue. *Journal of Cancer Policy* 38, nr art. 100446. DOI: [10.1016/j.jcpc.2023.100446](https://doi.org/10.1016/j.jcpc.2023.100446).
- Berlinck R.G.S., Britton R., Piers E., Lim L., Roberge M., da Rocha R.M., Andersen, R.J. 1998. Granulatimide and isogranulatimide, aromatic alkaloids with G2 checkpoint inhibition activity isolated from the Brazilian Ascidian *Didemnum granulatum*: structure elucidation and synthesis. *Journal of Organic Chemistry* 63(26), str. 9850–9856. DOI: [10.1021/jo981607p](https://doi.org/10.1021/jo981607p).
- Białkowska-Cybula B., Rokicki Ł., Demczur E. 2020. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytowym. Polska vs Europa. Dostępne online: https://fundacjarita.pl/assets/pdf/documents/DOST%C4%98P_DO_NOWOCZESNYCH_TERAPII_LEKOWYCH_W_SZPICZAKU_PLAZMOCYTOWYM_v2.pdf (dostęp 27.06.2024).
- Bjorklund C.C., Kang J., Amatangelo M., Polonskaia A., Katz M., Chiu H., Couto S., Wang M., Ren Y., Ortiz, M., Towfi, F., Flynt J.E., Pierceall W., Thakurta A. 2020. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia* 34(4), str. 1197–1201. DOI: [10.1038/s41375-019-0620-8](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0620-8).
- Bruno S., Ardelt B., Skierski J.S., Traganos F., Darzynkiewicz Z. 1992. Different effects of Staurosporine, an inhibitor of protein kinases, on the cell cycle and chromatin structure of normal and leukemic lymphocytes. *Cancer Research* 51(15), str. 470–473.
- Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T. 1987. Production and biological-activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent. *Journal of Antibiotics* 40(5), str. 668–678. DOI: [10.7164/antibiotics.40.668](https://doi.org/10.7164/antibiotics.40.668).
- Carrascosa J.M., Del-Alcazar E. 2020. Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale Italiano di Dermatologia E Venereologia* 155(4), str. 421–433. DOI: [10.23736/s0392-0488.20.06684-5](https://doi.org/10.23736/s0392-0488.20.06684-5).
- Caveney, A.F., Giordani B., Haig G.M. 2008. Preliminary effects of pagoclone, a partial GABAA agonist, on neuropsychological performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4(1), str. 277–282. DOI: [10.2147/ndt.s2351](https://doi.org/10.2147/ndt.s2351).
- Chen L., Li Z.H., Yao J.N., Peng Y.L., Huang R., Feng T., Liu J.K. 2017. Isoindolinone-containing meroterpenoids with α -glucosidase inhibitory activity from mushroom *Hericium caput-medusae*. *Fitoterapia* 122, str. 107–114. DOI: [10.1016/j.fitote.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.08.017).
- Chen M., Doherty S.D. Hsu S. 2010. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatologic Clinics* 28(3), str. 577–586. DOI: [10.1016/j.det.2010.03.003](https://doi.org/10.1016/j.det.2010.03.003).
- Chilczuk T., Schäberle T.F., Vahdati S., Mettal U., El Omari M., Enke H., Wiese M., König G.M., Niedermeyer, T.H.J. 2020. Halogenation-guided chemical screening provides insight into tjiapanazole biosynthesis by the cyanobacterium *Fischerella ambigua*. *Chembiochem* 21(15), str. 2170–2177. DOI: [10.1002/cbic.202000025](https://doi.org/10.1002/cbic.202000025).
- Choi Y.L., Kim J.K., Choi S.U., Min Y.K., Bae M.A., Kim B.T., Heo J.N. 2009. Synthesis of aristolactam analogues and evaluation of their antitumor activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19(11), str. 3036–3040. DOI: [10.1016/j.bmcl.2009.04.020](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.04.020).

- Choomuenwai V., Beattie K.D., Healy P.C., Andrew K.T., Fechner N., Davis R.A. 2015. Entonalactams A-C: Isoindolinone derivatives from an Australian rainforest fungus belonging to the genus *Entonaema*. *Phytochemistry* 117, str. 10–16. DOI: [10.1016/j.phytochem.2015.05.018](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.05.018).
- Csende F., Porkoláb A. 2020. Reduction and dehydrogenation of dihydropyridazinones: an overview. *Heterocyclic Letters* 10(3), str. 361–372.
- Cui H., Lin Y., Luo M.C., Lu Y.J., Huang X.S., She Z.G. 2017a. Diaporisoindoles A-C: three isoprenylisoindole alkaloid derivatives from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe sp.* SYSU-HQ3. *Organic Letters* 19(20), str. 5621–5624. DOI: [10.1021/acs.orglett.7b02748](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02748).
- Cui H., Liu Y.N., Li J., Huang X.S., Yan T., Cao W.H., Liu H.J., Long Y.H., She Z.G. 2018a. Diaporindenes A-D: four unusual 2,3-dihydro-1*H*-indene analogues with anti-inflammatory activities from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe sp.* SYSU-HQ3. *Journal of Organic Chemistry* 83(19), str. 11804–11813. DOI: [10.1021/acs.joc.8b01738](https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01738).
- Cui H., Liu Y.N., Li T.M., Zhang Z.R., Ding M., Long Y.H., She Z.G. 2018b. 3-Arylisoindolinone and sesquiterpene derivatives from the mangrove endophytic fungi *Aspergillus versicolor* SYSU-SKS025. *Fitoterapia* 124, str. 177–181. DOI: [10.1016/j.fitote.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.11.006).
- Cui H., Yu J.C., Chen S.H., Ding M., Huang X.S., Yuan J., She, Z.G. 2017b. Alkaloids from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe phaseolorum* SKS019. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27(4), str. 803–807. DOI: [10.1016/j.bmcl.2017.01.029](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.029).
- Desai D.C., Jacob J., Almeida A., Kshirsagar R., Manju S.L. 2014. Isolation, structural elucidation and anti-inflammatory activity of astragalins, (-)hinokinin, aristolactam I and aristolochic acids (I & II) from *Aristolochia indica*. *Natural Product Research* 28(17), str. 1413–1417. DOI: [10.1080/14786419.2014.905563](https://doi.org/10.1080/14786419.2014.905563).
- Engelhardt M., Ajayi S., Reinhardt H., Müller S., J, Dold, S., M., Wäsch R. Martens, 2018. Pomalidomide. Editor Martens U. M. *Small molecules in hematology, third edition*. Springer, str. 169–185.
- Fajardo V., Elango V., Cassels B.K., Shamma M. 1982. Chilenine - an isoindolobenzazepine alkaloid. *Tetrahedron Letters* 23(1), str. 39-42, DOI: [10.1016/s0040-4039\(00\)97526-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)97526-9).
- Fayez S., Bruhn T., Feineis D., Assi L.A., Kushwaha P.P., Kumar S., Bringmann G. 2022. Naphthylisoindolinone alkaloids: the first ring-contracted naphthylisoquinolines, from the tropical liana *Ancistrocladus abbreviatus*, with cytotoxic activity. *Rsc Advances* 12(45), str. 28916–28928, DOI: [10.1039/d2ra05758a](https://doi.org/10.1039/d2ra05758a).
- Fonseca A.P., Lobo A.M., Prabhakar S. 1995. A novel synthesis of arcyriaflavin-A. *Tetrahedron Letters* 36(15), str. 2689–2692. DOI: [10.1016/0040-4039\(95\)00363-H](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00363-H).
- Frode R., Hinze C., Josten I., Schmidt B., Steffan B., Steglich W. 1994. Isolation and synthesis of 3,4-bis(indol-3-yl)pyrrole-2,5-dicarboxylic acid-derivatives from the slime-mold lycogalaxidium. *Tetrahedron Letters* 35(11), str. 1689–1690 DOI: [10.1016/0040-4039\(94\)88320-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)88320-3).
- Gao S.B., Wang S.C., Fan R.H., Hu J.Y. 2020. Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 127, nr. art. 11011. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110114](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110114).
- Ge Y.W., Zhu S., Shang M.Y., Zang X.Y., Wang X., Bai Y.J., Li L., Komatsu K., Cai S.Q. 2013. Aristolactams and aporphines from the stems of *Fissistigma oldhamii* (Annonaceae). *Phytochemistry* 86, str. 201–207. DOI: [10.1016/j.phytochem.2012.09.011](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.09.011).
- Giuliano F., Clément, P. 2012. Pharmacology for the Treatment of Premature Ejaculation. *Pharmacological Reviews* 64(3), str. 621–644. DOI: [10.1124/pr.111.004952](https://doi.org/10.1124/pr.111.004952).
- Hinkley S.F., Fetting J.C., Dudley K., Jarvis, B.B. 1999. Memnobotrins and memnoconols: novel metabolites from *Memnoniella echinata*. *Journal of Antibiotics* 52(11), str. 988–997. DOI: [10.7164/antibiotics.52.988](https://doi.org/10.7164/antibiotics.52.988).
- Hirakawa T., Nasu K., Aoyagi Y., Takebayashi K., Narahara H. 2017. Arcyriaflavin a, a cyclin D1-cyclin-dependent kinase4 inhibitor, induces apoptosis and inhibits proliferation of human endometriotic stromal cells: a potential therapeutic agent in endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 15, nr art. 53. DOI: [10.1186/s12958-017-0272-3](https://doi.org/10.1186/s12958-017-0272-3).

- Horton P.A., Longley R.E., McConnell O.J., Ballas L.M. 1994. Staurosporine aglycone (K252-c) and arcyriaflavin A from the marine ascidian, *Eudistoma sp.* *Experientia* 50(9), str. 843–845. DOI: [10.1007/bf01956468](https://doi.org/10.1007/bf01956468).
- Huang D.W., Shen C.W., Wang W.Y., Huang L., Ni F., Li, J.Q. 2016. New synthesis route for the preparation of pomalidomide. *Synthetic Communications* 46(16), str. 1343–1348. DOI: [10.1080/00397911.2016.1189574](https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1189574).
- Höltzel A., Dieter A., Schmid D.G., Brown R., Goodfellow M., Bei W., Jung G., Fiedler H.P. 2003. Lactonamycin Z an antibiotic and antitumor compound produced by *Streptomyces sanglieri* strain AK 623. *Journal of Antibiotics* 56(12), str. 1058–1061. DOI: [10.7164/antibiotics.56.1058](https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.1058).
- Ito-Kobayashi M., Aoyagi A., Tanaka I., Muramatsu Y., Umetani M., Takatsu, T. 2008. Sterenin A, B, C and D, novel 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors from *Stereum sp.* SANK 21205. *Journal of Antibiotics* 61(3), str. 128–135 DOI: [10.1038/ja.2008.121](https://doi.org/10.1038/ja.2008.121).
- Jing, Y., Zhang, Y.F., Shang M.P., Yu, J., Tang J.W., Liu G.X., Li Y.L., Li X.M., Wang X. and Cai S.Q. 2017. Phenanthrene derivatives from roots and rhizomes of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum*. *Fitoterapia* 117, str. 101–108. DOI: [10.1016/j.fitote.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.01.008).
- Kawagishi H., Ando M., Mizuno T. 1990. Hericenone-a and hericenone-b as cytotoxic principles from the mushroom *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters* 31(3), str. 373–376. DOI: [10.1016/s0040-4039\(00\)94558-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)94558-1).
- Kerndt C.C., Patel P., Patel J.B. 2024. StatPearls. Clorthalidone. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553174/> (dostęp 27.06.2024).
- Ki D.W., Kim S.E., Kim J.Y., Song J.G., Hwang B.S., Lee I.K., Yun B.S. 2022. Daldinans D-G, new isoindolinone antioxidants isolated from the ascomycete *Daldinia concentrica*. *Journal of Natural Medicines* 76(2), str. 476–481. DOI: [10.1007/s11418-021-01592-0](https://doi.org/10.1007/s11418-021-01592-0).
- Kim J.K., Kim Y.H., Nam H.T., Kim B.T., Heo J.N. 2008. Total synthesis of aristolactams via a one-pot suzuki-miyaura coupling/aldol condensation cascade reaction. *Organic Letters* 10(16), str. 3543–3546. DOI: [10.1021/ol801291k](https://doi.org/10.1021/ol801291k).
- Kim K.H., Noh H.J., Choi S.U., Lee K.R. 2012. Isohericenone, a new cytotoxic isoindolinone alkaloid from *Hericium erinaceu*. *Journal of Antibiotics* 65(11), str. 575–577. DOI: [10.1038/ja.2012.65](https://doi.org/10.1038/ja.2012.65).
- Lan Y.H., Chia Y.C., Chang F.R., Hwang T.L., Liaw C.C., Wu Y.C. 2005. Potential anti-inflammatory activities of bractelactone and other compounds isolated from *Fissistigma bracteolatum*. *Helvetica Chimica Acta* 88(4), str. 905–909. DOI: [10.1002/hlca.200590068](https://doi.org/10.1002/hlca.200590068).
- Lavrard H., Rodriguez F., Delfourne E. 2014. Design of granulatimide and isogranulatimide analogues as potential Chk1 inhibitors: study of amino-platforms for their synthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22(17), str. 4961–4967. DOI: [10.1016/j.bmc.2014.06.028](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.06.028).
- Lee B.S., Ryoo R., Park J.S., Choi S.U., Jeong S.Y., Ko Y.J., Kim J.K., Kim J.C., Kim K.H. 2022. Meyeroguilline E, a new isoindolinone alkaloid from the poisonous mushroom *Chlorophyllum molybdites* and identification of compounds with multidrug resistance (MDR) reversal activities. *Acs Omega* 7(43), str. 39456–39462. DOI: [10.1021/acsomega.2c06155](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06155).
- Lee I.K., Kim S.E., Yeom J.H., Ki D.W., Lee M.S., Song J.G., Kim Y.S., Seok S.J., Yun B.S. 2012. Daldinan A, a novel isoindolinone antioxidant from the ascomycete *Daldinia concentrica*. *Journal of Antibiotics* 65(2), str. 95–97. DOI: [10.1038/ja.2011.109](https://doi.org/10.1038/ja.2011.109).
- Lee S., Kim J.N., Hyun J.W., Yoo I.D., Kim B.Y. 2019. Synthesis of Clitocybin A, B and C and their biological evaluation for antioxidant activities. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 40(8), str. 803–806. DOI: [10.1002/bkcs.11825](https://doi.org/10.1002/bkcs.11825).
- Leonard M.S. 2013. The aporhoeadane alkaloids. *Arkivoc* (i), str. 1–65. DOI: [10.3998/ark.5550190.0014.101](https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0014.101).
- Li E.W., Jiang L.H., Guo L.D., Zhang H., Che Y.S. 2008. Pestalachlorides A-C, antifungal metabolites from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis adusta*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16(17), str. 7894–7899. DOI: [10.1016/j.bmc.2008.07.075](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.075).
- Li L., Wang X., Chen J., Ding H., Zhang Y., Hu T.C., Hu L.H., Jiang H.L., Shen X. 2009. The natural product Aristolactam AIII a as a new ligand targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 potently inhibits cancer cell proliferation. *Acta Pharmacologica Sinica* 30(10), str. 1443–1453. DOI: [10.1038/aps.2009.141](https://doi.org/10.1038/aps.2009.141).

- Li Q., Chen C.M., He Y., Wei M.S., Cheng L., Kang X., Wang J.P., Hao X.C., Zhu H.C., Zhang Y.H. 2020 Prenylated quinolinone alkaloids and prenylated isoindolinone alkaloids from the fungus *Aspergillus nidulans*. *Phytochemistry* 169, nr. art. 11217. DOI: [10.1016/j.phytochem.2019.112177](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112177).
- Li W., Zhou W., Kim E.J., Shim S.H., Kang H.K., Kim Y.H. 2015. Isolation and identification of aromatic compounds in Lion's Mane Mushroom and their anticancer activities. *Food Chemistry* 170, str. 336–342. DOI: [10.1016/j.foodchem.2014.08.078](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.078).
- Li Y., Liu D., Cen S., Proksch P., Lin W.H. 2014. Isoindolinone-type alkaloids from the sponge-derived fungus *Stachybotrys chartarum*. *Tetrahedron* 70(39), str. 7010–7015. DOI: [10.1016/j.tet.2014.07.047](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.07.047).
- Li Y., Xu Y.J., Liu L.G., Wang X.M., Palmisano M., Zhou S. 2015. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *Journal of Clinical Pharmacology* 55(5), str. 563–572, DOI: [10.1002/jcph.455](https://doi.org/10.1002/jcph.455).
- Lonial S., Popat R., Hulin C., Jagannath S., Oriol A., Richardson P.G., Facon T., Weisel K., Larsen J.T., Minnema M.C., Abdallah A.O., Badros A.Z., Knop S., Stadtmauer E.A., Cheng Y.M., Amatangelo M., Chen M., Nguyen T.V., Amin A., Peluso T., van de Donk N. 2022. Iberdomide plus dexamethasone in heavily pretreated late-line relapsed or refractory multiple myeloma (CC-220-MM-001): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematology* 9(11), str. 822–832. DOI: [10.1016/s2352-3026\(22\)00290-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00290-3).
- Lonial S., Quach H., Dimopoulos M.A., Rodríguez-Otero P., Berdeja J.G., Richardson P.G., Kyada M., Chu S.Y., Chen M., Abad P.C., Morando J., van de Donk N. 2023. *IBER Journal of Clinical Oncology* 41(16). DOI: [10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS8069](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS8069).
- Ma X.H., Lo L.T., Zhu T.J., Ba M.Y., Li G.Q., Gu, Q.Q., Guo Y., Li D.H. 2013. Phenylspirodrimanones with anti-HIV activity from the sponge-derived fungus *Stachybotrys chartarum* MXH-X73. *Journal of Natural Products* 76(12) str. 2298–2306. DOI: [10.1021/np400683h](https://doi.org/10.1021/np400683h).
- Maguire G., Franklin D., Vatakis N.G., Morgenshtern E., Denko T., Yaruss J.S., Spotts C., Davis L., Davis A., Fox P., Soni P., Blomgren M., Silverman A., Riley G. 2010. Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering. The examining pagoclone for persistent developmental stuttering study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1) str. 48–56. DOI: [10.1097/JCP.0b013e3181caebbe](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181caebbe).
- Marti G., Eparvier V., Morleo B., Le Ven J., Apel C., Bodo B., Amand S., Dumontet V., Lozach O., Meijer L., Guéritte F., Litaudon M. 2013. Natural aristolactams and aporphine alkaloids as inhibitors of CDK1/Cyclin B and DYRK1A. *Molecules* 18(3), str. 3018–3027. DOI: [10.3390/molecules18033018](https://doi.org/10.3390/molecules18033018).
- Matsumoto N., Tsuchida T., Maruyama M., Kinoshita N., Homma Y., Iinuma H., Sawa T., Hamada M., Takeuchi T., Heida N., Yoshioka T. 1999. Lactonamycin, a new antimicrobial antibiotic produced by *Streptomyces rishiriensis* MJ773-88K4. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *Journal of Antibiotics* 52(3), str. 269–275. DOI: [10.7164/antibiotics.52.269](https://doi.org/10.7164/antibiotics.52.269).
- Matsumoto N., Tsuchida T., Maruyama M., Sawa R., Kinoshita N., Homma Y., Takahashi Y., Iinuma H., Naganawa H., Sawa T., Hamada M., Takeuchi T. 1996. Lactonamycin, a new antimicrobial antibiotic produced by *Streptomyces rishiriensis*. *Journal of Antibiotics* 49(9), str. 953–954. DOI: [10.7164/antibiotics.49.953](https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.953).
- Melchert M., List, A. 2007. The thalidomide saga. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39(7–8), str. 1489–1499. DOI: [10.1016/j.biocel.2007.01.022](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.022).
- Minagawa K., Kouzuki S., Kamigauchi T. 2002a. Stachyflin and acetylstachyflin, novel anti-influenza A virus substances, produced by *Stachybotrys* sp. RF-7260. II. Synthesis and preliminary structure-activity relationships of stachyflin derivatives. *Journal of Antibiotics* 55(2), str. 165–171. DOI: [10.7164/antibiotics.55.165](https://doi.org/10.7164/antibiotics.55.165).
- Minagawa K., Kouzuki S., Yoshimoto J., Kawamura Y., Tani H., Iwata T., Terui Y., Nakai H., Yagi S., Hattori N., Fujiwara T., Kamigauchi T. 2002b. Stachyflin and acetylstachyflin, novel anti-influenza A virus substances, produced by *Stachybotrys* sp. RF-7260 I. Isolation, structure elucidation and biological activities. *Journal of Antibiotics* 55(2), str. 155–164. DOI: [10.7164/antibiotics.55.155](https://doi.org/10.7164/antibiotics.55.155).

- Miyazawa M., Takahashi T., Horibe I., Ishikawa R. 2012. Two new aromatic compounds and a new D-arabinitol ester from the mushroom *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron* 68(7), str. 2007–2010. DOI: [10.1016/j.tet.2011.11.068](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.068).
- Moon E.Y., Oh J.M., Kim Y.H., Ryoo I.J., Yoo I.D. 2009. Clitocybins, novel isoindolinone free radical scavengers, from mushroom *Clitocybe aurantiaca* inhibit apoptotic cell death and cellular senescence. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 32(10), str. 1689–1694. DOI: [10.1248/bpb.32.1689](https://doi.org/10.1248/bpb.32.1689).
- Mori K., Kikuchi H., Obara Y., Iwashita M., Azumi Y., Kinugasa S., Inatomi S., Oshima Y., Nakahata N. 2010. Inhibitory effect of hericenone B from *Hericium erinaceus* on collagen-induced platelet aggregation. *Phytomedicine* 17(14), str. 1082–1085. DOI: [10.1016/j.phymed.2010.05.004](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.05.004).
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Menzel S., Ruth P. 2015, *Farmakologia i toksykologia*, wyd. IV, Wrocław.
- Narmani A., Teponno R.B., Helaly S.E., Arzanlou M. Stadler M. 2019. Cytotoxic, anti-biofilm and antimicrobial polyketides from the plant associated fungus *Chaetosphaeronema achilleae*. *Fitoterapia* 139. DOI: [10.1016/j.fitote.2019.104390](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104390).
- Nozawa Y., Yamamoto K., Ito M., Sakai N., Mizoue K., Mizobe F. Hanada K. 1997. Stachybotrin C and parvisporin novel neurotogenic compounds. 1. Taxonomy, isolation, physico-chemical and biological properties. *Journal of Antibiotics* 50(8), str. 635–640. DOI: [10.7164/antibiotics.50.635](https://doi.org/10.7164/antibiotics.50.635).
- Oka S., Kodama M., Takeda H., Tomizuka N., Suzuki H. 1986. Staurosporine, a potent platelet aggregation inhibitor from a *Streptomyces* species. *Agricultural and Biological Chemistry* 50(11), str. 2723–2727. DOI: [10.1271/bbb1961.50.2723](https://doi.org/10.1271/bbb1961.50.2723).
- Omura S., Iwai Y., Hirano A., Nakagawa A., Awaya J., Tsuchiya H., Takahashi Y., Masuma R. 1977. New alkaloid AM-2282 of streptomyces origin taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. *Journal of Antibiotics* 30(4), str. 275–282. DOI: [10.7164/antibiotics.30.275](https://doi.org/10.7164/antibiotics.30.275).
- Ou-Ichen Z., Boussetta A., Ouchetto K., Hafid A., Khouili M., Ouchetto H. 2024. Insights into synthesis, reactivity, and biological activity of N-isoindoline-1,3-diones heterocycles: a systematic literature review. *Journal of the Iranian Chemical Society* 21, str. 1453–1493. DOI: [10.1007/s13738-024-03012-y](https://doi.org/10.1007/s13738-024-03012-y).
- Plummer R., Stephens P., Aissat-Daudigny L., Cambois A., Moachon G., Brown P.D., Campone M. 2014. Phase 1 dose-escalation study of the PARP inhibitor CEP-9722 as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 74(2), str. 257–265. DOI: [10.1007/s00280-014-2486-9](https://doi.org/10.1007/s00280-014-2486-9).
- Pommerehne K., Walisko J., Ebersbach A., Krull R. 2019. The antitumor antibiotic rebeccamycin-challenges and advanced approaches in production processes. *Applied Microbiology and Biotechnology* 103(9), str. 3627–3636. DOI: [10.1007/s00253-019-09741-y](https://doi.org/10.1007/s00253-019-09741-y).
- Priestap H.A. 1985. 7 Aristololactams from *Aristolochia agentina*. *Phytochemistry* 24(4), str. 849–852.
- Qiao L., Koutsos M., Tsai L.L., Kozoni V., Guzman J., Shiff S.J. Rigas B. 1996. Staurosporine inhibits the proliferation, alters the cell cycle distribution and induces apoptosis in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Cancer Letters* 107(1), str. 83–89. DOI: [10.1016/0304-3835\(96\)04346-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04346-7).
- Radomsky C.L., Levine N. 2001. Thalidomide. *Dermatologic Clinics* 19(1), str. 87–103. DOI: [10.1016/s0733-8635\(05\)70232-1](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70232-1).
- Reddy M.C., Jeganmohan M. 2017. Total synthesis of aristolactam alkaloids via synergistic C-H bond activation and dehydro-Diels-Alder reactions. *Chemical Science* 8(5), str. 4130–4135. DOI: [10.1039/c7sc00161d](https://doi.org/10.1039/c7sc00161d).
- Rejestr Produktów Leczniczych w Polsce. 2024. Charakterystyka, Hygroton, Tabletki, 50 mg. Dostępne online: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3004/characteristic> (dostęp: 27.06.2024).
- Rejestr Produktów Leczniczych w Polsce. 2024. Charakterystyka, Imnovid, Kapsułki twarde, 1 mg. Dostępne online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211209153848/anx_153848_pl.pdf (dostęp: 27.06.2024).

- Rejestr Produktów Leczniczych w Polsce. 2024. Charakterystyka, Kleder, Kapsułki twarde, 5 mg. Dostępne online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42049/characteristic> (dostęp 27.06.2024).
- Rejestr Produktów Leczniczych w Polsce. 2024. Charakterystyka, Otezla, Tabletki powlekane, 10 mg. Dostępne online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx_130395_pl.pdf (dostęp: 27.06.2024).
- Rejestr Produktów Leczniczych w Polsce. 2024. Charakterystyka, Thalidomide Accord, Kapsułki twarde, 50 mg. Dostępne online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40959/characteristic> (dostęp: 27.06.2024).
- Rejestr Produktów Leczniczych w Stanach Zjednoczonych. 2024. Charakterystyka, Otelza Tabletki, 10 mg. Dostępne online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205437s011lbl.pdf (dostęp: 27.06.2024).
- Rehman W., Arfons L.M. Lazarus H.M. 2011. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Therapeutic Advances in Hematology* 2(5), str. 291–308. DOI: [10.1177/2040620711413165](https://doi.org/10.1177/2040620711413165).
- Rios-Tamayo R., Martín-García A., Alarcón-Payer C., Sánchez-Rodríguez D., de la Guardia A., Collado C.G.G., Morales A.J., Chacón M.J., Barrera J.C. 2017. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. *Drug Design Development and Therapy* 11, str. 2399–2408. DOI: [10.2147/dddt.s115456](https://doi.org/10.2147/dddt.s115456).
- Rudd M.T., Butcher J.W., Nguyen K.T., McIntyre C.J., Romano J.J., Gilbert K.F., Bush K.J., Liverton N.J., Holloway M.K., Harper S., Ferrara M., DiFilippo M., Summa V., Swestock J., Fritzen J., Carroll S.S., Burlein C., DiMuzio J.M., Gates A., Graham D.J., Huang Q., McClain S., McHale C., Stahlhut M.W., Black S., Chase R., Soriano A., Fandozzi C.M., Taylor A., Trainor N., Olsen D.B., Coleman P.J., Ludmerer S.W., McCauley J.A. 2015. P2-Quinazolinones and bis-macrocycles as new templates for next-generation hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors: discovery of MK-2748 and MK-6325. *Chemmedchem* 10(4), str. 727–735. DOI: [10.1002/cmcd.201402558](https://doi.org/10.1002/cmcd.201402558).
- Sanchez-Martinez C., Shih C., Faul M.M., Zhu G.X., Paal M., Somoza C., Li T.C., Kumrich C.A., Winneroski L.L., Xun Z., Brooks H.B., Patel B.K.R., Schultz R.M., DeHahn T.B., Spencer C.D., Watkins S.A., Considine E., Dempsey J.A., Ogg C.A., Campbell R.M., Anderson B.A., Wagner, J. 2003. Aryl [a] pyrrolo[3,4-c]carbazoles as selective cyclin D1-CDK4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13(21), str. 3835–3839. DOI: [10.1016/s0960-894x\(03\)00791-1](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00791-1).
- Sandford J.J., Forshall S., Bell C., Argyropoulos S., Rich A., D'Orlando K.J., Gammans R.E., Nutt D.J. 2001. Crossover trial of pagoclone and placebo in patients with DSM-IV panic disorder. *Journal of Psychopharmacology* 15(3), str. 205–208. DOI: [10.1177/026988110101500312](https://doi.org/10.1177/026988110101500312).
- Santos L.M., Santos O.M.M., Mendes P.F., Rosa I.M.L., da Silva C.C., Bonfilio R., de Araujo M.B., Boralli V.B., Doriguetto A.C. and Martins F.T. 2016. Identification and proportion of the enantiomers of the antihypertensive drug chlortalidone in its form II by high quality single-crystal X-ray diffraction data. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 118, str. 101–104. DOI: [10.1016/j.jpba.2015.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.10.015).
- Savela R., Méndez-Gálvez C. 2021. Isoindolinone synthesis *via* one-pot type transition metal catalyzed C-C bond forming reactions. *Chemistry A European Journal* 27(17), str. 5344–5378. DOI: [10.1002/chem.202004375](https://doi.org/10.1002/chem.202004375).
- Scherlach K., Schuemann J., Dahse H.M., Hertweck C. 2010. Aspernidine A and B, prenylated isoindolinone alkaloids from the model fungus *Aspergillus nidulans*. *Journal of Antibiotics* 63(7), str. 375–377. DOI: [10.1038/ja.2010.46](https://doi.org/10.1038/ja.2010.46).
- Shinohara C., Hasumi K., Hatsumi W., Endo A. 1996. Staplabin, a novel fungal triprenyl phenol which stimulates the binding of plasminogen to fibrin and U937 cells. *Journal of Antibiotics* 49(10), str. 961–966. DOI: [10.7164/antibiotics.49.961](https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.961).
- Sorbera L.A., Leeson P.A., Silvestre J., Castañer J. 2001. Pagoclone. Anxiolytic GABA-A/BZD site partial agonist. *Drugs of the Future* 26(7), str. 651–657. DOI: [10.1358/dof.2001.026.07.630003](https://doi.org/10.1358/dof.2001.026.07.630003).
- Speck K., Magauer T. 2013. The chemistry of isoindole natural products. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 9, str. 2048–2078. DOI: [10.3762/bjoc.9.243](https://doi.org/10.3762/bjoc.9.243).

- Sun N.J., Antoun M., Chang C.J., Cassady J.M. 1987. New cytotoxic aristolactams from *pararistolochia-flos-avis*. *Journal of Natural Products* 50(5), str. 843–846. DOI: [10.1021/np50053a011](https://doi.org/10.1021/np50053a011).
- Syed Y.Y. 2017. Lenalidomide: a review in newly diagnosed multiple myeloma as maintenance therapy after ASC. *Drugs* 77(13), str. 1473–1480. DOI: [10.1007/s40265-017-0795-0](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0795-0).
- Sánchez C., Méndez C., Salas, J.A. 2006. Indolocarbazole natural products: occurrence, biosynthesis, and biological activity. *Natural Product Reports* 23(6), str. 1007–1045. DOI: [10.1039/b601930g](https://doi.org/10.1039/b601930g).
- Tamaoki T., Nomoto H., Takahashi I., Kato Y., Morimoto M., Tomita F. 1986. Staurosporine, a potent inhibitor of phospholipid/Ca⁺⁺ dependent protein-kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 135(2), str. 397–402. DOI: [10.1016/0006-291x\(86\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)90008-2).
- Teo S.K., Colburn W.A., Tracewell W.G., Kook K.A., Stirling D.I., Jaworsky M.S., Scheffler M.A., Thomas S.D., Laskin O.L. 2004. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clinical Pharmacokinetics* 43(5), str. 311–327. DOI: [10.2165/00003088-200443050-00004](https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00004).
- Thalidomide BMS (previously Thalidomide Celgene) EPAR - Medicine overview. Dostępne online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene> (dostęp: 27.06.2024).
- Upadhyay S.P., Thapa P., Sharma R., Sharma M. 2020. 1-Isoindolinone scaffold-based natural products with a promising diverse bioactivity. *Fitoterapia* 146. DOI: [10.1016/j.fitote.2020.104722](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104722).
- van de Donk N., White D., Lipe B., Khan A., Niesvizky R., Oriol A., Mesa M.G., Anwer F., Bhutani M., McClune B., Singhal S., Cheng Y.M., Hamada I., Jin K.X., Solomon T., Hong K., Amin A., Maciag P., Lonial S. 2023. Iberdomide (IBER) plus dexamethasone (DEX) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): a safety analysis from the CC-220-MM-001 trial. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia* 23, str. 214–215. DOI: [10.1016/S2152-2650\(23\)01938-9](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01938-9).
- Vargesson N. 2009. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays* 31(12), str. 1327–1336. DOI: [10.1002/bies.200900103](https://doi.org/10.1002/bies.200900103).
- Wang B.T., Qi Q.Y., Ma K., Pei Y.F., Han J.J., Xu W., Li E.W., Liu H.W. 2014. Depside α -Glucosidase inhibitors from a culture of the mushroom *Stereum hirsutum*. *Planta Medica* 80(11), str. 918–924. DOI: [10.1055/s-0034-1382828](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382828).
- Wang J.N., Zhang H.J., Li J.Q., Ding W.J., Ma Z.J. 2018. Bioactive indolocarbazoles from the marine-derived *Streptomyces* sp. DT-A61. *Journal of Natural Products* 81(4), str. 949–956. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.7b01058](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b01058).
- Wang K., Bao L., Qi Q.Y., Zhao F., Ma K., Pei Y.F., Liu H.W. 2015. Erinacerins C- L, isoindolin-1-ones with α -glucosidase inhibitory activity from cultures of the medicinal mushroom *Heridium erinaceus*. *Journal of Natural Products* 78(1), str. 146–154. DOI: [10.1021/np5004388](https://doi.org/10.1021/np5004388).
- Wang X.L., Xu K.P., Long H.P., Zou H., Cao X.Z., Zhang K., Hu J.Z., He S.J., Zhu G.Z., He X.A., Xu P.S., Tan G.S. 2016. New isoindolinones from the fruiting bodies of *Heridium erinaceum*. *Fitoterapia* 111, str. 58–65. DOI: [10.1016/j.fitote.2016.04.010](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.04.010).
- Watanabe K., Sakurai J., Abe H., Katoh T. 2010. Total synthesis of (+)-stachyflin: a potential anti-influenza A virus agent. *Chemical Communications* 46(23), str. 4055–4057. DOI: [10.1039/c000193g](https://doi.org/10.1039/c000193g).
- White D., Lipe B., Mesa M.G., Niesvizky R., Oriol A., Balari A.S., Bhutani M., Encinas C., Khan A., Amatangelo M., Jin K., Solomon T., Hong K., Amin A., Maciag P., van de Donk N., Lonial S. 2023. Iberdomide, bortezomib, and dexamethasone (IberVd) in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): results from the CC-220-MM-001 trial. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia* 23, str. 23–25. DOI: [10.1016/S2152-2650\(23\)01608-7](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01608-7).
- Williams D.E., Bernan V.S., Ritacco F.V., Maiese W.M., Greenstein M., Andersen R.J. 1999. Holyrines A and B, possible intermediates in staurosporine biosynthesis produced in culture by a marine actinomycete obtained from the North Atlantic Ocean. *Tetrahedron Letters* 40(40), str. 7171–7174. DOI: [10.1016/S0040-4039\(99\)01495-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01495-1).

- Wu T.S., Ou L.F., Teng C.M. 1994. Aristolochic acids, aristolactam alkaloids and amides from *aristolochia-kankauensis*. *Phytochemistry* 36(4), str. 1063–1068.
DOI: [10.1016/S0031-9422\(00\)90492-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90492-8).
- Xu X.M., Deguzman F.S., Gloer J.B., Shearer C.A. 1992. Stachybotrin A and stachybotrin B: novel bioactive metabolites from a brackish water isolate of the fungus *Stachybotrys* sp. *Journal of Organic Chemistry* 57(25), str. 6700–6703. DOI: [10.1021/jo00051a006](https://doi.org/10.1021/jo00051a006).
- Yaoita Y., Danbara K., Kikuchi M. 2005. Two new aromatic compounds from *Hericium erinaceum* (BULL.:FR.) Pers. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 53(9), str. 1202–1203.
DOI: [10.1248/cpb.53.1202](https://doi.org/10.1248/cpb.53.1202).
- Zeldis J.B., Knight R., Hussein M., Chopra R., Muller G. 2011. A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. *Pharmaceutical Science to Improve the Human Condition: Winners and Finalist Candidates of the Prix Galien USA, International, and Pro Bono Humanitarian Awards 2010 1222*, str. 76–82.
DOI: [10.1111/j.1749-6632.2011.05974.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05974.x).
- Zerilli T., Ocheretyaner E. 2015. Apremilast (otezla): A New oral treatment for adults with psoriasis and psoriatic arthritis. *Drug Forecast* 40(8), str. 495–500.
- Zhang G.J., Sun S.W., Zhu T.J., Lin Z.J., Gu J.Y., Li D.H., Gu Q.Q. 2011. Antiviral isoindolone derivatives from an endophytic fungus *Emericella* sp associated with *Aegiceras corniculatum*. *Phytochemistry* 72, str. 1436–1442. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.04.014](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.04.014).
- Zhao J.L., Liu J.M., Shen Y., Tan Z., Zhang M., Chen R.D., Zhao J.Y., Zhang D.W., Yu L.Y., Dai J.G. 2017. Stachybotrysams A-E, prenylated isoindolinone derivatives with anti-HIV activity from the fungus *Stachybotrys chartarum*. *Phytochemistry Letters* 20, str. 289–294.
DOI: [10.1016/j.phytol.2017.04.031](https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.04.031).
- Zhou B., Hu Z.J., Zhang H.J., Li J.Q., Ding W.J., Ma Z.J. 2019. Bioactive staurosporine derivatives from the *Streptomyces* sp. NB-A13. *Bioorganic Chemistry* 82, str. 33–40.
DOI: [10.1016/j.bioorg.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.016).

