

**MONIKA TUREK**  
**ELŻBIETA ŁODYGA-CHRUŚCIŃSKA**

**Instytut Podstaw Chemii Żywności**  
**Politechnika Łódzka**

## **ZASTOSOWANIE W MEDYCYNIE POCHODNYCH INDOLU I JEGO KOMPLEKSÓW Z BIOMETALAMI**

**Opiniodawca: dr hab. Aleksander Kufelnicki, prof. UM w Łodzi**

*W oparciu o dane literaturowe przedstawiono charakterystykę i właściwości związków zawierających pierścień indolu. Pochodne związki indolu występują szeroko w przyrodzie w tkankach wielu roślin i zwierząt. Wykazują właściwości, które pozwalają na wykorzystanie ich w przemyśle farmaceutycznym. Dodatkowo mają zdolność kompleksowania biometali, dzięki czemu zyskują nowe właściwości lecznicze. W pracy dokonano przeglądu analogów oraz związków kompleksowych indoli, które już mają lub będą miały w przyszłości zastosowanie w medycynie i farmacji.*

### **1. Wprowadzenie**

W ciągu ostatnich dziesięciu lat trwały i nadal trwają intensywne badania nad indolami, związkami występującymi w żywych komórkach roślin i zwierząt, które ze względu na swoje właściwości znalazły zastosowanie w medycynie oraz w rolnictwie. Reakcje kompleksowania ich z biopierwiastkami zaowocowały powstaniem szeregu związków znajdujących zastosowanie w leczeniu takich chorób, jak depresje, reumatyzm, migreny, niektóre nowotwory, czy nawet AIDS [1-5].

Wiele związków, w których występuje szkielet indolu, odgrywa bardzo ważną rolę w medycynie. Związki te mają istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu i całego systemu nerwowego. Odgrywają istotną rolę w syntezie nowych związków farmaceutycznych, wchodzą w skład licznych środków przeciwbólowych. Istnieje wiele dowodów potwierdzających wpływ pochodnych związków indolu, zarówno na organizmy zwierzęce, jak i roślinne. Związki te silnie działają na układ odpornościowy i nerwowy u ssaków. Stwierdzono, że w przyszłości związki indoli, ich pochodne i kompleksy, mogą

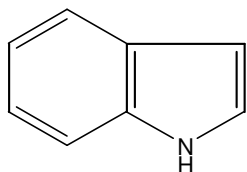
służyć jako leki wspomagające leczenie zaburzeń układów odpornościowego i nerwowego u człowieka [1, 2].

Pochodne indolu mogą mieć też duże znaczenie dla rolnictwa, gdyż przyspieszają one wzrost roślin i poprawiają ich odporność. Dowiedziono również działania antybakteryjnego tych związków, przeciwko szkodliwym dla roślin bakteriom. Związki indolu wchodzą w skład nawozów i odżywek roślinnych [6-9].

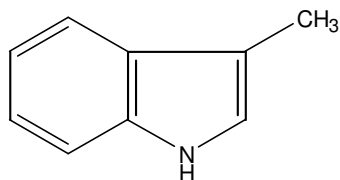
## 2. Indol i jego analogi stosowane jako leki

Pochodne indolu, potocznie zwane indolami, to zawierające atom azotu, heterocykliczne związki pięcioczłonowe w układach skondensowanych z innymi pierścieniami. Do podwójnego wiązania pięcioczłonowych heterocykli mogą być dołączone inne aromatyczne lub heteroaromatyczne pierścienie. Indol jest iminą cykliczną, w której do wiązania C2-C3 pirolu dokondensowany jest benzen [10].

Bicykliczny układ indolu (**1**), występuje w licznych produktach pochodzenia naturalnego. Indol powstaje w biosyntezie z tryptofanu, jak również jest produktem reakcji rozkładu białek. Jest ciałem stałym o zapachu obornika, ale silnie rozcieńczony ma zapach jaśminu. Sam indol występuje w kwiatach jaśminu i pomarańczy, lecz jego pochodne można znaleźć w wielu komórkach roślin i zwierząt. Indol i jego pochodna skatol (3-metyloindol) (**2**), należą do bardzo cenionych substancji zapachowych pochodzenia zwierzęcego [10].



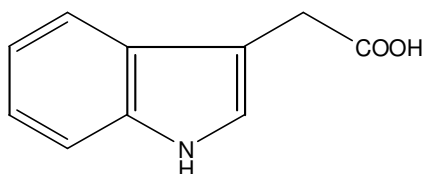
*Indol (benzopyrrol) (1)*



*Skatol (3-metyloindol) (2)*

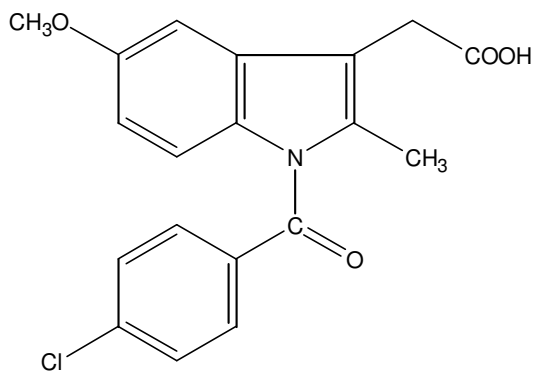
Zarówno indol, jak i skatol są składnikami białych, zapyłanych przez ćmy kwiatów nocnych, takich jak: jaśmin, narcyz, tuberoza czy lilia [11].

Jednym z ważniejszych pochodnych indoli jest kwas indolilo-3-octowy (**3**). Jest to hormon roślinny występujący między innymi w tkankach różnych odmian kukurydzy. Wykazuje on silne właściwości halucynogenne [12,13].

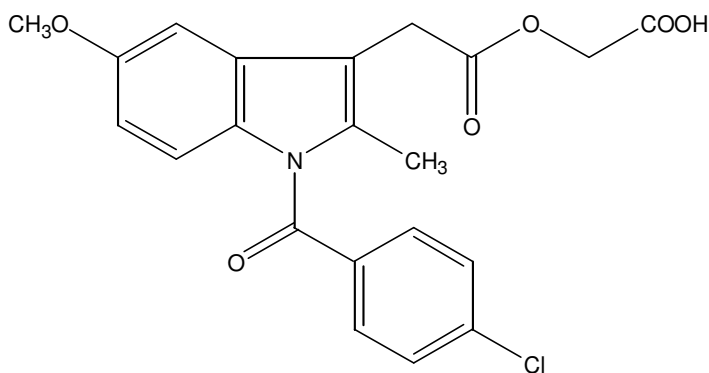


*Kwas indolilo-3-octowy (3)*

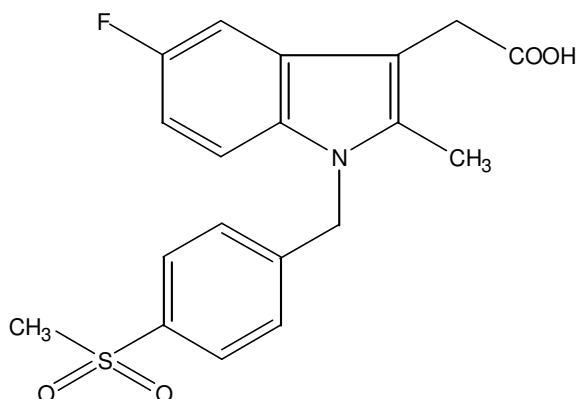
Wiele pochodnych kwasu indolilo-3-octowego znalazło zastosowanie w farmacji i medycynie. Przykładem takiego związku jest indometacyna kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-5-metoksy-2-metyloindolo-3-octowy (**4**), która jest niesterydowym lekiem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Stosowana jest w chorobach reumatoidalnych, zapaleniu stawów i ścięgien. Wpływa na poprawę czynności ruchu. Jednak, przy dłuższym stosowaniu jest lekiem szkodliwym dla układu żołądkowo-jelitowego [14,15].

Indometacyna (**4**)

Lekiem silniejszym od indometacyny, ale o podobnym działaniu jest acemetacyna (nazwa handlowa Acemetacin) (**5**), również pochodna kwasu indolilo-3-octowego. Wykazuje właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwreumatyczne. Zalecana jest głównie w bólach i stanach zapalnych pochodzenia reumatycznego oraz w zapaleniu ścięgien i mięśni [16].

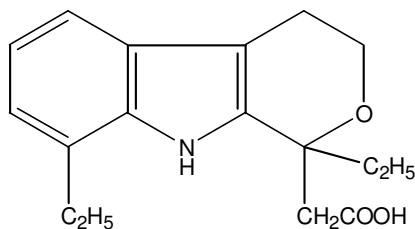
Acemetacyna (**5**)

Pochodną kwasu 2-metyloindolilo-3-octowego jest sulindak (Sulindac) (**6**), lek również działający przeciwbólowo, przeciwzapalnie, przeciwgorączkowo i przeciwreumatycznie. Jest stosowany w zwalczaniu bólów i stanów zapalnych narządów ruchu (kontuzje, reumatyzm, artretyzm) [17].

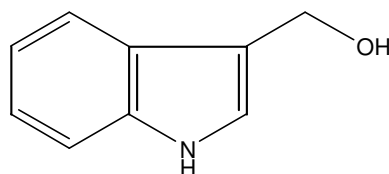


Sulindak (6)

Kolejny lek to etodolak (Etodolac, kwas 1,8-dietylu-1,3,4,9-tetrahydropirano-[3,4-b]indolo-1-octowy) (7), który wywiera wpływ przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Metabolizowany jest w wątrobie i nerkach. Działa powoli, długo przenika z krwi do stawów, ścięgien i kości. Nadaje się do długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, przewlekłych stanów zapalnych tkanek miękkich (naczynia, ścięgna), stanów zapalnych nerwów i osteoporozy [18].



Etodolak (7)

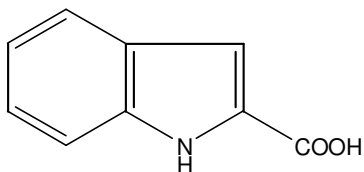
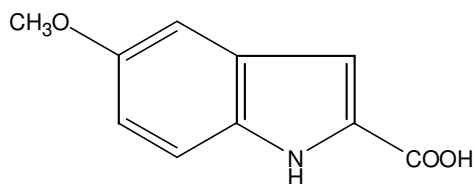


Indolilo-3-metanol (8)

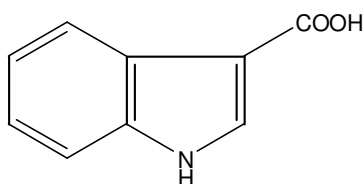
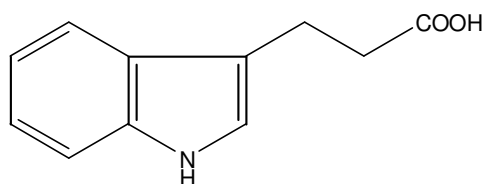
Znanym lekiem należącym do klasy indoli jest indolilo-3-metanol (8). Indolilo-3-metanol zawierają liczne organizmy roślinne. Znajdują się we wszystkich warzywach rodzaju *Brassica* rodziny *Cruciferae*, czyli w tkankach takich warzyw, jak brukselka, kalafior, kapusta, sałata, jarmuż, brokuł i inne. Wyciąg z warzyw *Brassica* obecny jest w leku występującym na rynku farmaceutycznym pod nazwą indol-3-karbinol [19-21].

Indolilo-3-metanol jest stosowany przez kobiety, u których wykryto raka piersi. Można go stosować w każdej fazie tej choroby, gdyż ma on właściwości hamujące rozwój komórek rakowych. Właściwości te wynikają z działania leku na poziom estrogenu. Odkryto, że w obecności estrogenu komórki rakowe rosną i tylko zahamowanie produkcji estrogenu przez organizm kobiety może powstrzymać rozwój choroby. Indolilo-3-metanol działa blokująco na gruczoły, hamując w ten sposób wydzielanie estrogenu nawet o 70%, w wyniku czego komórki rakowe nie rosną [19-23].

Wzrastające zainteresowanie pochodnymi indolu można wytłumaczyć ich biologiczną aktywnością. Kwas indolilo-2-karboksylowy (**9**) i jego pochodne wykazują właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne, działają na system nerwowy, mogą być stosowane w farmakologii jako środki przeciwdepresyjne, polepszają pamięć i pracę mózgu, usuwają drgawki spowodowane zaburzeniami układu nerwowego [4]. Istnieją dowody, iż kwas 5-metoksyindolilo-2-karboksylowy (**10**) może stać się lekiem we wczesnym stadium chorób nowotworowych [5].

Kwas indolilo-2-karboksylowy (**9**)Kwas 5-metoksyindolilo-2-karboksylowy (**10**)

Inna pochodna indolu, to kwas indolilo-3-karboksylowy (**11**). Prowadzone są liczne badania nad reaktywnością i ogólnym działaniem tego kwasu na organizm człowieka. Kwas ten działa silnie na układ nerwowy i odpornościowy organizmu ludzkiego [24-29].

Kwas indolilo-3-karboksylowy (**11**)Kwas indolilo-3-propionowy (**12**)

Kwas indolilo-3-karboksylowy jest związkiem pochodzenia naturalnego. Pierwszym dowodem jego istnienia w przyrodzie były badania przeprowadzone na morskich wodorostach, algach [1]. Kwas ten stał się interesującym związkiem dla farmakologii. Podjęto szereg prób, aby dowieść, że kwas ten w połączeniu z innymi związkami pochodzenia organicznego lub nieorganicznego, jak również pochodne tego kwasu, np. estry, aldehydy, alkohole czy amidy, mogą służyć jako leki na schorzenia układu nerwowego u człowieka [30-31]. Do tej pory trwają badania nad użyciem kwasu indolilo-3-karboksylowego w leczeniu schizofrenii [1, 2, 19, 28, 32, 33].

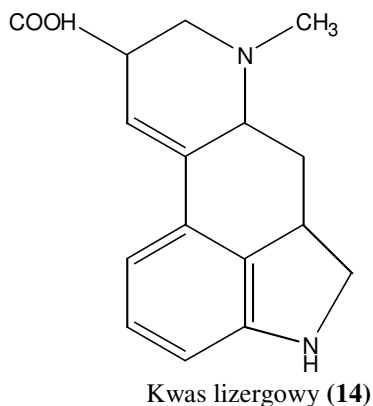
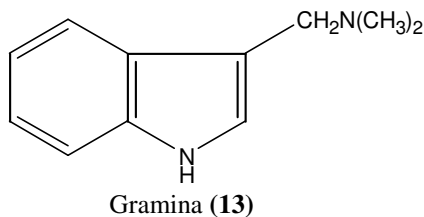
Pochodne kwasu indolilo-3-karboksylowego znaleziono również w gruczołach nadnerczy żaby. Badania wykazały, że gruczoł ten jest bardzo podobny do niektórych organów ssaków, jak również fragmentów kory mózgowej. W przeprowadzonych badaniach zasugerowano, że gruczoł nadnerczy żaby może być odpowiednim modelem do śledzenia mechanizmu działania kwasu indolilo-3-karboksylowego [34].

Śladowe ilości kwasu indolilo-3-karboksyowego, zostały znalezione w chińskiej roślinie leczniczej żyworodka pierzasta (*Phyllanthus*). Zioła te są wykorzystywane w medycynie naturalnej jako leki na wzmocnienie odporności organizmu, po długotrwałych kuracjach antybiotykowych, dodatkowo zioła te wspomagają pracę wątroby [35].

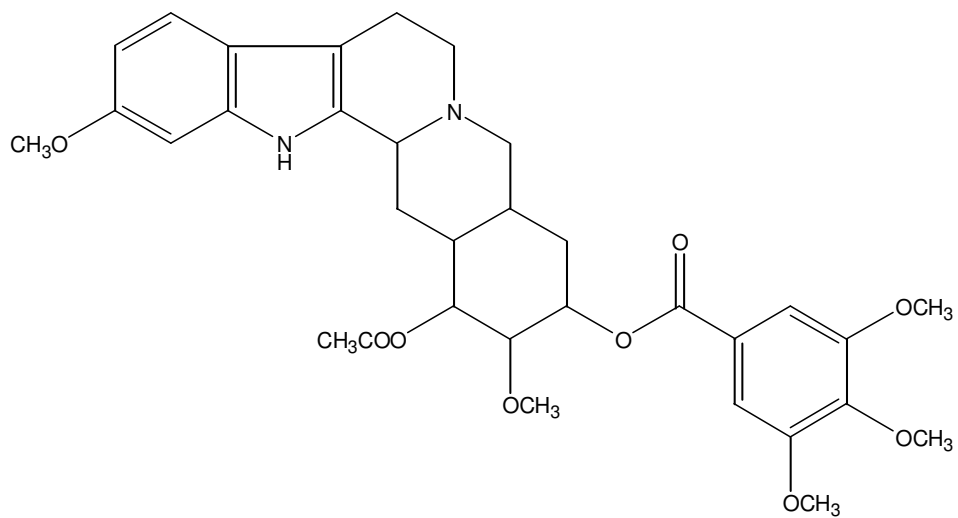
Innym związkiem jest kwas indolilo-3-propionowy (**12**). Kwas ten został wykryty po raz pierwszy w szparagu lekarskim (*Asparagus officinalis*), w jego żeńskiej odmianie. Naukowcy zwrócili uwagę na różnice we wzroście odmiany męskiej i żeńskiej tej rośliny. Okazało się, że tylko odmiana żeńska zawiera kwas indolilo-3-propionowy. Stwierdzono, że kwas indolilo-3-propionowy może spełniać rolę hormonu wzrostu tej rośliny [13].

Kwas indolilo-3-propionowy może być wykorzystany jako środek do produkcji leków poprawiających pracę ludzkiego mózgu i pamięć [36].

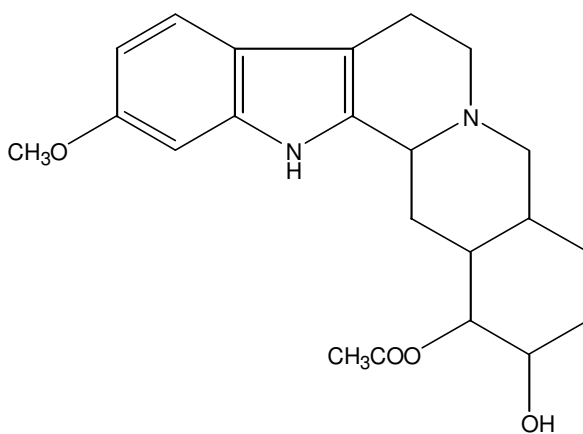
Znane są liczne dowody na występowanie kwasów indolilo-3-karboksyowego, indolilo-3-octowego oraz kwasu indolilo-3-propionowego w przyrodzie. Można je znaleźć zarówno w komórkach roślin, jak i zwierząt [19, 28, 32, 33, 37].



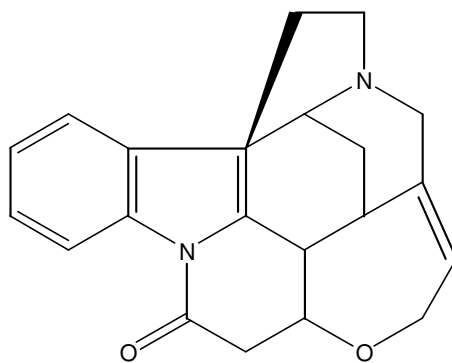
Wiele pochodnych indolu to alkaloidy, czyli związki pochodzenia roślinnego, o silnie zasadowych właściwościach. Tu można wyróżnić takie alkaloidy, jak: gramina (**13**), pochodne kwasu lizergowego (**14**) (znajdują się w sporyszu, czyli w grzybie pasożytującym na zbożu), rezerpina (**15**) (skuteczny lek przeciw nadciśnieniu, stosowany jako środek uspokajający, wspomagający leczenie schizofrenii, występuje w korze korzeni roślin z rodzaju *Rauwolfia*, np. w korzeniu rauwolfii (*Rauwolfia serentina*), johimbina (**16**) (środek uspokajający w leczeniu zaburzeń psychicznych), strychnina (**17**), brucyna (**18**) i inne [38, 39].



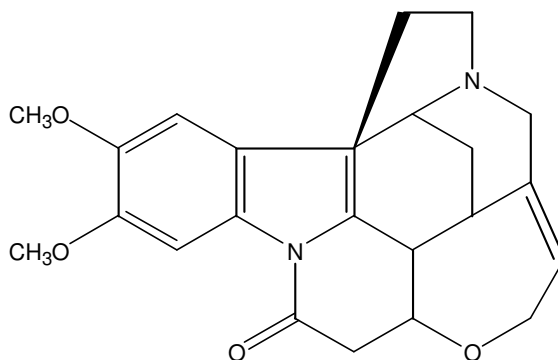
Rezerpina (15)



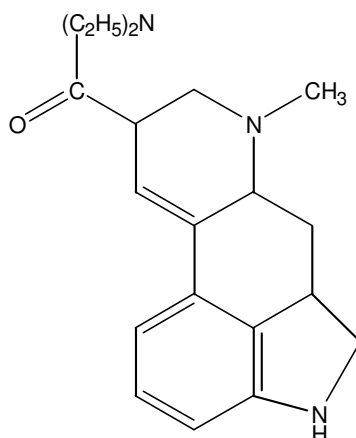
Johimbina (16)



Strychnina (17)

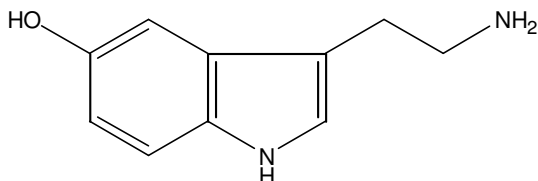


Brucyna (18)



Dietyloamid kwasu lizergowego, LSD (19)

Alkaloidy w większości wykazują właściwości halucynogenne. Tutaj przykładem jest pochodna kwasu lizergowego, dietyloamid kwasu lizergowego, znany pod nazwą LSD (19), silnie halucynogeny narkotyk [40].

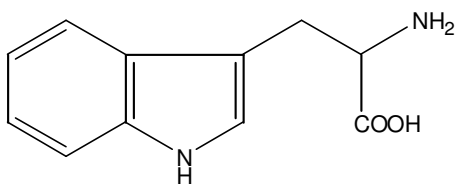
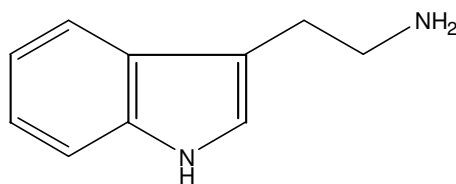


Serotonina (20)

Przykładem indoloaminy jest serotonina (5-hydroksytryptamina) (20). Serotonina jest hormonem tkankowym wytwarzanym w błonie śluzowej jelita, płytkach krwi i ośrodkowym układzie nerwowym. Jest neuroprzekaznikiem w neuronach mózgowych, który przekazuje impulsy nerwowe do tkanek, bierze udział w przekazywaniu



impulsów nerwowych między komórkami mózgu. Zbyt niski poziom tego neuroprzekaźnika zaobserwowano u osób agresywnych i cierpiących na depresję. Powstaje z egzogenego aminokwasu – tryptofanu (**21**), który jest dostarczany organizmowi z zewnątrz, w pożywieniu [41].

Tryptofan (**21**)Tryptamina (**22**)

Hormon ten bierze udział w regulacji ciśnienia krwi, w procesach krzepnięcia krwi i w czynnościach ośrodkowego układu nerwowego. Odgrywa bardzo ważną rolę w regulowaniu snu, temperatury ciała, nastroju, przebiegu procesu dojrzewania, odnawiania się i wzrostu komórek oraz wpływa na nastrój psychiczny. Serotonina opóźnia proces starzenia się komórek, daje zdrowy sen i pogodny nastrój, przyczyniając się tym samym do ogólnego wzmocnienia systemu odpornościowego organizmu. Obecność serotoniny w komórkach układu nerwowego ma wpływ na apetyt i wytrzymałość na ból. Serotonina często nazywana jest „hormonem szczęścia” [41].

Indoloaminą jest tryptamina (**22**). Wiele związków, w których występuje szkielet tryptaminy ma bardzo istotne znaczenie dla funkcjonowania mózgu i systemu nerwowego [42].

### 3. Biometale stosowane w syntezie leków

Biometale (biopierwiastki), to metale niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Należą do nich makroelementy: sód, potas, wapń i magnez oraz mikroelementy: chrom, wanad, żelazo, mangan, kobalt, nikiel, miedź, cynk, molibden i cyna. Makroelementy to pierwiastki występujące w organizmie w ilościach do kilku procent suchej masy, a mikroelementy to składniki śladowe, stanowiące w organizmie bardzo małe ilości. Znaczenie niektórych metali dla organizmu nie jest dokładnie poznane, ale ich wpływ na nasz organizm jest znany, znane są również skutki niedoboru, jak i nadmiaru danych biometali w naszym organizmie [43, 44].

Mikro- i makroelementy często wchodzi w skład witamin i odżywek dostępnych już na rynku farmaceutycznym. Szczególną rolę odgrywają te z nich, które wchodzące w skład leków przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych oraz te, które mogą stanowić w przyszłości potencjalne leki w zwalczaniu komórek rakowych, czy też wirusa HIV. W związkach kompleksowych bioaktywnych indoli największą rolę odgrywają jony miedzi (II) i jony cynku [15, 43-45].

Miedź bierze udział w tworzeniu się krwinek czerwonych, w przekazywaniu impulsów nerwowych oraz w tworzeniu się tkanki łącznej. Ma wpływ na czynności serca i ciśnienie tętnicze krwi oraz zapobiega chorobom układu pokarmowego. Niedobór miedzi powoduje niedokrwistość, zmniejszenie się liczby czerwonych krwinek, uszkodzenia serca i tętnic, zaburzenia pracy układu nerwowego, brak koncentracji, zmniejszenie się ilości białych krwinek, czyli tym samym zmniejszenie odporności organizmu. Nadmiar jonów miedzi może spowodować uszkodzenia wątroby, nerek, mózgu, a nawet spowodować śmierć [43].

Jony cynku są obecne w centrach aktywnych wielu enzymów uczestniczących w różnych procesach, w tym w przemianach metabolicznych. Cynk bierze udział w procesie mineralizacji kości, gojeniu się ran, wpływa na pracę systemu odpornościowego, prawidłowe wydzielanie insuliny przez trzustkę i stężenie witaminy A oraz cholesterolu. Reguluje ciśnienie krwi i rytm pracy serca, zwiększa również produkcję plemników. Cynk działa leczniczo na układ żołądkowo-jelitowy, żylaki, reumatyzm oraz choroby skóry. Niedobór cynku powoduje niedokrwistość, spowolnienie tempa wzrostu, złe gojenie się ran, zapalenia skóry, złą tolerancję glukozy, utratę apetytu, zmniejszenie odporności, zaburzenia smaku i węchu. Prowadzi do zmniejszenia odporność komórek na uszkodzenia, co może sprzyjać miażdżycy tętnic [44].

#### **4. Związki kompleksowe indoli z biopierwiastkami przyszłością medycyny**

Udowodniono, że związki kompleksowe indoli z biopierwiastkami mają podobne działanie do samych indoli, a ponadto nie powodują skutków ubocznych wynikających z długotrwałego przyjmowania leków. Dodatkowo same biopierwiastki mają wpływ na prawidłową pracę organizmu ludzkiego. Synteza związków kompleksowych indoli z metalami pozwoliła uzyskać wiele leków o długotrwałym stosowaniu i jednocześnie nieszkodliwych dla pacjenta [15].

Przykładem leku będącego związkiem kompleksowym zawierającym jako ligand związek indolu jest indometacyna z jonami miedzi (II). Do zsyntezowania tego związku doprowadziła potrzeba stworzenia leku silnego, ale nieszkodliwego dla układu żołądkowo-jelitowego człowieka [15].

Kryształ tego związku zawierają dwa jony miedzi (II), połączone z grupami karboksylowymi indometacyny jako elementami mostkującymi, mają wzór:  $[\text{Cu}_2(\text{Indo})_4\text{L}_2]$ , gdzie: Indo = indometacyna, a L = acetonityl, pirydyna, tetrahydrofuran lub N,N-dimetyloacetamid [15].

Kompleks z miedzią (II) zmniejsza działanie uboczne indometacyny na układ pokarmowy. Udowodniono, że związki kompleksowe miedzi, mają większe działanie przeciwzapalne niż wolne, nieskompleksowane indole. Dodatkowo związki miedzi mają działanie przeciwbólowe [15].

Podobne właściwości posiadają związki kompleksowe indometacyny z jonami cynku. Syntezując związki kompleksowe indometacyny z jonami cynku, otrzymano dwa rodzaje związków kompleksowych: pierwszy, o wzorze ogólnym  $[Zn_2(Indo)_4L_2]$ , gdzie Indo = indometacyna, a L = N,N-dimetyloacetamid, pirydyna i drugi o wzorze  $[Zn(Indo)_2L_2]$ , gdzie L = etanol lub metanol. Oba te związki, pomimo różnego sposobu kompleksowania i innej struktury krystalicznej, mają podobne właściwości. Przyłączenie jonów cynku do indometacyny usuwa szkodliwe działanie tego leku na żołądek pacjentów. Dzięki temu lek ten można stosować długotrwale, nie uszkadzając układu żołądkowo-jelitowego. Prawdopodobnie w przyszłości lek ten zastąpi aspirynę, jako środek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy, a ponadto nie powodujący uzależnień. Związki indometacyny z jonami cynku już od dawna stosowane są w farmakologii weterynaryjnej, dostarczając w ten sposób dowodów na nieszkodliwe działanie na organizmy ssaków [45].

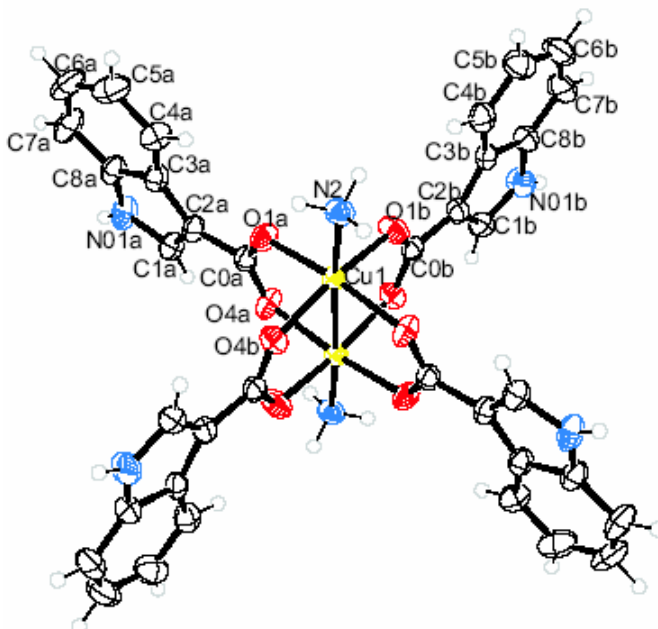
Preparaty miedzi (II) nasilają również działanie etodolaku (7). Związki kompleksowe etodolaku z jonami miedzi (II) zwiększają działanie przeciwzapalne i przeciwrumatyczne, nie uszkadzając błony śluzowej żołądka i dwunastnicy [46].

W podobny sposób zachowują się związki kompleksowe miedzi (II) z sulindakiem (6). Lek ten dzięki połączeniu z jonami miedzi (II) również wykazuje właściwości przeciwzapalne. Połączenie sulindaku z jonami miedzi (II) umożliwia jego długotrwale stosowanie [46].

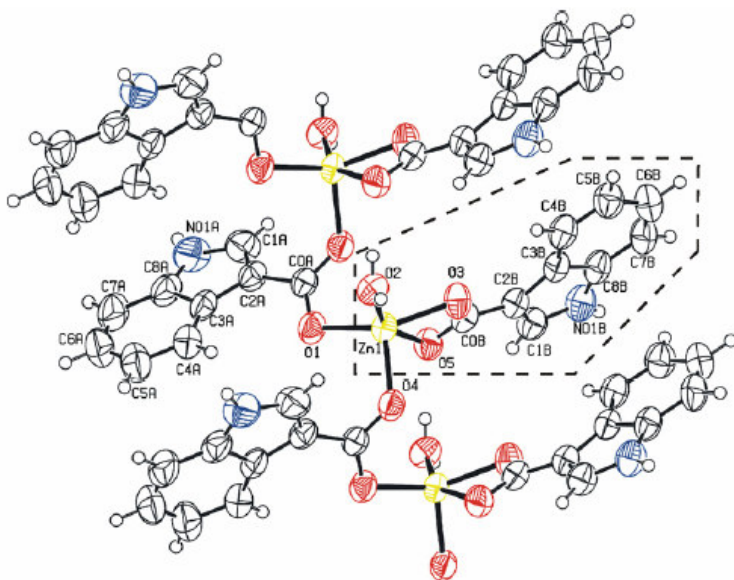
Biorąc pod uwagę bardzo korzystne właściwości farmakologiczne związków kompleksowych indometacyny z jonami miedzi (II) i cynku, przypuszcza się, że również kompleksy innych indoli, np. kwasu indolilo-3-karboksyłowego (11), mogłyby stanowić potencjalne farmaceutyki [29, 47].

Taki sam wniosek można postawić odnośnie kwasu indolilo-3-propionowego (12). Jego związki kompleksowe z atomami miedzi (II) i cynku również mogą być stosowane jako leki neurologiczne [36].

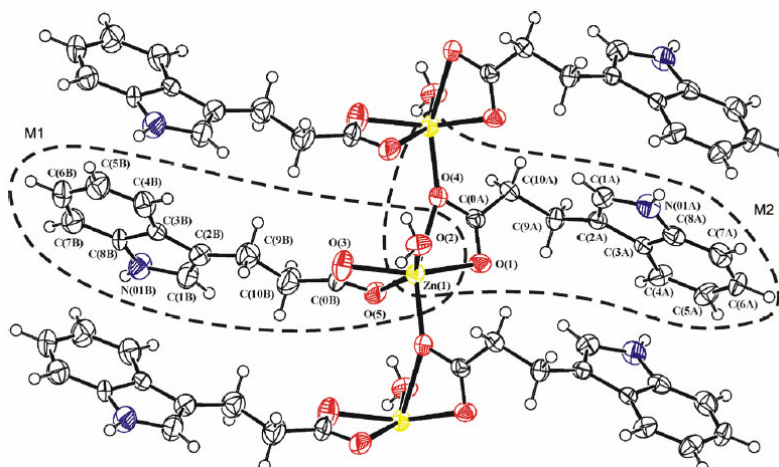
Związki kompleksowe kwasu indolilo-3-karboksyłowego z jonami miedzi (II) i cynku oraz kwasu indolilo-3-propionowego z jonami cynku zostały zsyntezowane (rys.1-3). Za pomocą metod spektroskopowych (interpretacja widm FT-IR i FT-RAMAN) została określona dokładna struktura krystaliczna tych kompleksów, a badania nad ich właściwościami nadal trwają, przypuszcza się jednak, że znajdą one swoje zastosowanie w farmakologii [29, 36, 47].



**Rys. 1.** Struktura krystaliczna związku kompleksowego kwasu indolilo-3-karboxylogowego z jonami miedzi (II) [29] (za zgodą autorów)



**Rys. 2.** Struktura krystaliczna związku kompleksowego kwasu indolilo-3-karboxylogowego z jonami cynku [47] (za zgodą autorów)



**Rys. 3.** Struktura krystaliczna związku kompleksowego kwasu indolilo-3-propionowego z jonami cynku [36] (za zgodą autorów)

## 5. Podsumowanie

Badania nad pochodnymi indoli oraz ich kompleksami z biometalami są ważne ze względu na ich szerokie zastosowanie w medycynie. Same indole wykazują właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, mają istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu oraz układów odpornościowego i nerwowego. Często są wykorzystywane w syntezie nowych związków farmaceutycznych. Aktualnie dostępne na rynku farmaceutycznym leki zawierające szkielet indolu (np. indometacyna, acemetacyna, sulindak, etodolak, indol-3-karbinol), cieszą się popularnością i są często polecane przez lekarzy i farmaceutów, a liczba ich stale rośnie. Związki kompleksowe indoli z biopierwiastkami są lepiej przyswajalne przez organizm pacjentów. Farmaceutyki te można stosować długotrwale, nie uszkadzając przy tym organizmu.

## Literatura

- [1] **Crouch I.J., Smith M.T., Vanstaden J., Lewis M.J., Hoad G.V.:** Identification of auxins in a commercial seaweed concentrate, *J. Plant Physiol.*, 139, 590-594, (1992).
- [2] **Moran P.M., Moser P.C.:** MDL 73,147EF a 5-HT<sub>3</sub> antagonist facilitates latent inhibition in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 42, 519, (1992).
- [3] **Chauhan S.M.S., Mohapatra P.P., Kalra B., Kohli T.S., Satapathy S.:** Biomimetic oxidation of indole-3-acetic acid and related substrates with hydrogen peroxide catalysed by 5,10,15,20-tetrakis (2prime;6prime;-dichloro-3prime;-sulfonatophenyl) porphyrinatoiron(III) hydrate in aqueous solution and AOT reverse micelles, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113, 239, (1996).
- [4] **Morzyk-Ociepa B., Michalska D., Pietraszko A.:** Structures and vibrational spectra of indole carboxylic acids. Part I. Indole-2-carboxylic acid, *J. Mol. Struct.*, 688, 87, (2004).

- [5] **Morzyk–Ociepa B., Michalska D., Pietraszko A.:** Structures and vibrational spectra of indolecarboxylic acids. Part II. 5-Methoxyindole-2-carboxylic acid, *J. Mol. Struct.*, 688, 79, (2004).
- [6] **Pradhan C., Pattnaik S., Dwari M., Patnaik S.N., Chand P.K.:** Efficient plant regeneration from cell suspension-derived callus of East Indian rosewood (*Dalbergia latifolia* Roxb.), *Plant Cell Rep.*, 18, 138, (1998).
- [7] **Okabe N., Adachi Y.:** 1H-Indole-3-propionic Acid, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 54, 386, (1998).
- [8] **Pattnaik S.K., Sahoo Y., Chand P.K.:** Micropropagation of a fruit tree, *Morus australis* Poir. syn. *M. acidosa* Griff, *Plant Cell Rep.*, 15, 841, (1996).
- [9] **Pradhan C., Kar S., Patnaik S.N., Chand P.K.:** Propagation of *Dalbergia sissoo* Roxb. through in vitro shoot proliferation from cotyledonary nodes, *Plant Cell Rep.*, 18, 122, (1998).
- [10] **Young-Kwan L., Cheon-Cyu C.:** Expedient synthesis of indoles from N-boc antyhydrozines, *Tetrahedron Lett.*, 45, 1857-1849, (2004).
- [11] **Kydyakova T.I., Sarycheva N.Yu., Kamensky A.A.:** Study of the behavior of white rats with destroyed olfactory epithelium, Human and Animal Physiology Department, Faculty of Biology, 45, 254, (1995).
- [12] **Takani M., Masuda H., Yamauchi O.:** Palladium(II) complex formation by indole-3-acetate. Mixed ligand complexes involving a unique spiro-ring formed by cyclopalladation, *Inorg. Chim. Acta*, 235, 367, (1995).
- [13] **Cheetham R.D., Mikloiche C., Glubiak M., Weathers P.:** Micropropagation of a recalcitrant male asparagus clone (MD 22-8), *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, 31, 15, (1992).
- [14] **Blume H.H., Schug B.S.:** The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver?, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 9, 117-121, (1999).
- [15] **Morgan Y.R., Turner P., Kennedy B.J., Hambley T.W.:** Preparation and characterization of dinuclear copper–indomethacin anti-inflammatory drugs, *Inorg. Chim. Acta*, 324, 150, (2001).
- [16] **Dejaco Ch., Duftner Ch., Schirmer M.:** Lack of influence of body mass index on efficacy and tolerance of acemetacin in short-term treatment of musculoskeletal diseases, *Rheumatol Int.* 27, 351-355, (2007).
- [17] **Lione A.; Scialli A.R.:** The developmental toxicity of indomethacin and sulindac, *Reprod. Toxicol.*, 9, 7-20, (1995).
- [18] **Bellamy N.:** Etodolac in the management of pain: A clinical review of a multipurpose analgesic, *Inflammopharmacology*, 5, 139-152, (1997).
- [19] **Arnao M.B., Sanchezbravo J., Acosta M.:** Indole-3-carbinol as a scavenger of free radicals, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 39, 1125, (1996).
- [20] **Podsędek A.:** Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables, *LWT- Food Sci. Technol.* 40, 1-11, (2007).
- [21] **Dashwood R.H.:** Indole-3-carbinol: anticarcinogen or tumor promoter in brassica vegetables?, *Chem. Biol. Interact.*, 110, 1-5, (1998).
- [22] **Michnovicz J.J.:** Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol, *Nutr. Cancer*, 16, 59-66, (1991).
- [23] **Michnovicz J.J.:** Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans, *Natl. Cancer Inst.* 89, 718-724, (1997).
- [24] **Waikar M.V., Hegde S.S., Ford A.P.D. W., Clarke D.E.:** Pharmacological analyses of endo-6-methoxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-

- benzimidazole-1-carboxylate hydrochloride (DAU 6285) at the 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor in the tunica muscularis mucosae of rat esophagus and ileum of guinea pig: role of endogenous 5-hydroxytryptamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, 654, (1993).
- [25] **Lawton C.L., Blundell J.E.:** 5-HT and carbohydrate suppression: effects of 5-HT antagonists on the action of D-fenfluramine and DOI, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 46, 349, (1993).
- [26] **Langle U.W., Wolf A., Cordier A.:** Enhancement of SDZ ICT 322-induced cataracts and skin changes in rats following vitamin E- and selenium-deficient diet, *Arch. Toxicol.*, 71, 283, (1997).
- [27] **Kandasamy S.B.:** Effect of Ondansetron and ICS 205-930 on Radiation-Induced Hypothermia in Rats, *Radiat. Res.*, 147, 741, (1997).
- [28] **Gupta S.S., Sharma S., Narula A.K.:** Heterocarboxylates of an unsymmetrical diorganotin(IV)dichlorate, *J. Chem. Res.*, 11, 406, (1994).
- [29] **Morzyk-Ociepa B., Rozycka-Sokolowska E.:** Structures and spectroscopic studies of indolecarboxylic acids. Part III. Diamminetetraakis- $\mu$ -(O,O'-indole-3-carboxylate) dicopper(II), *J. Mol. Struct.*, 784, 69-77, (2006).
- [30] **Romanelli M.N., Ghelardini C., Dei S., Matucci R., Mori F., Scapocchi S., Teodori E., Bartolini A., Galli A., Giotti A., Gualtieri F.:** Synthesis and biological activity of a series of aryl tropanyl esters and amides chemically related to 1H-indole-3-carboxylic acid endo 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester: development of a 5-HT<sub>4</sub> agonist endowed with potent antinociceptive activity, *Arzneim.-Forsch.*, 42, 913, (1993).
- [31] **Karle I.L., Britts K., Gum P.:** Crystal and molecular structure of 3-indolylacetic acid, *Acta Cryst.* 17, 496, (1964)
- [32] **Endo S., Itoh M, Serizawa O.:** Serotonergic regulation of the spinal cord content of thyrotropin releasing hormone in the cerebellar ataxia mutant mouse, *J. Neurol. Sci.*, 118, 194, (1993).
- [33] **Jiang J. C., Gietzen D. W.:** Anorectic response to amino acid imbalance: a selective serotonin 3 effect?, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47, 59, (1994).
- [34] **Contesse V., Hamel C., Delarue C., Lefebvre H., Vaudry H.:** Effect of a series of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists and antagonists steroid secretion by the adrenal gland in vitro, *Eur. J. Pharmacol.*, 265, 27, (1994).
- [35] **Huang Y.L., Chen C.C., Hsu F.L., Chen C.F.:** A new lignan from *Phyllanthus virgatus*, *J. Nat. Prod.*, 59, 520, (1996).
- [36] **Morzyk-Ociepa B., Rozycka-Sokolowska E.:** X-ray and infrared spectrum on metal complexes with indolecarboxylic acids. Part V. Catena-poly[ $\{aqua(h_2\text{-indole-3-propionato-O,O0})zinc\}-h_2\text{-}m\text{-indole-3-propionato-O,O0:-O}$ ], *Vib. Spectrosc.* 43, 405-414, (2007).
- [37] **Pattnaik S.K. Chand P.K.:** Rapid clonal propagation of three mulberries, *Morus cathayana* Hemsl., *M. lhou* Koiz. and *M. serrata* Roxb., through in vitro culture of apical shoot buds and nodal explants from mature trees, *Plant Cell Rep.*, 16, 503, (1997).
- [38] **Gartz J.:** Variation der Indolalkaloide von *Psilocybe cubensis* durch unterschiedliche Kultivierungsbedingungen, *Beitraege z. Kenntnis d. Pilze Mitteleuropas*, 3, 275, (1987).
- [39] **Hart H., Craine L.E., Hart D.J.:** *Chemia organiczna*, PZWL, Warszawa (1999) 329.
- [40] **Appel J.B., West W.B., Buggy J.:** LSD, 5-HT (serotonin), and the evolution of a behavioral assay, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 693-701, (2004).
- [41] **Kaneez F.S., Arshad S.S.:** The metabolism of serotonin in neuronal cells in culture and platelets, *Exp. Brain Res.*, 183, 411-416, (2007).

- [42] **Stöcking J., Zenk H.:** Isovincoside (strictosidine), the key intermediate in the enzymatic formation of indole alkaloids, *Febs Lett.*, 79, 233-237, (1977).
- [43] **Rinaldi A.C.:** Meeting report – Copper research at the top, *BioMetals*, 13, 9-13, (2000).
- [44] **Takeda A.:** Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain, *BioMetals*, 14, 343-351, (2001).
- [45] **Zhou Q., Hambley T.W., Kennedy B.J., Lay P.A., Turner P., Warwick B., Biffin J.R., Regtop H.L.:** Syntheses and Characterization of Anti-inflammatory Dinuclear and Mononuclear Zinc Indomethacin Complexes. Crystal Structures of  $[Zn_2(Indomethacin)_4(L)_2]$  (L = N,N-Dimethylacetamide, Pyridine, 1-Methyl-2-pyrrolidinone) and  $[Zn(Indomethacin)_2(L_1)_2]$  (L1 = Ethanol, Methanol), *Inorg. Chem.* 39, 3742, (1999).
- [46] **Weder J.E., Dillon C.T., Hambley T.W., Kennedy B.J., Lay P.A., Biffin J.R., Regtop H.L., Davies N.M.:** Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized, *Coord. Chem. Rev.*, 232, 95-126, (2002).
- [47] **Morzyk-Ociepa B., Marciniak B.:** X-ray and vibrational spectra on metal complexes with indolecarboxylic acids: Part IV. Catena-poly[ $\{aqua(\eta^2\text{-indole-3-carboxylato-O,O'})zinc\}-\mu\text{-indole-3-carboxylato-O:O}'$ ], *Vib. Spectrosc.* 43, 297-305, (2007).

## APPLICATION IN MEDICINE OF INDOL THE DERIVATIVES AND ITS COMPLEXES WITH BIOMETALS

### Summary

Properties and applications of compounds containing indol rings have been reported. The indol derivatives have a broad occurrence in nature, in tissues of many plants and animals. Their properties make them applicable in pharmaceutical industry. Additionally they have a complexing ability towards biometals, therefore their new potential medicinal capabilities are still under investigation. Our paper is a literature review of indol derivatives and complexes which already have or may have in the future an usage in medicine and pharmacy.

Institute of General Food Chemistry  
Technical University of Lodz