

JOLANTA JAŚKOWSKA, PIOTR KOWALSKI*

**ZASTOSOWANIE PROGRAMU PASS
W PROGNOZOWANIU AKTYWNOŚCI
FARMAKOLOGICZNEJ SUBSTANCJI ORGANICZNYCH**

**APPLICATION OF PASS PROGRAM
IN PREDICTION PHARMACOLOGICAL ACTIVITY
OF ORGANIC COMPOUNDS**

Streszczenie

Komputerowy system PASS umożliwia jednoczesną ocenę kilkuset rodzajów aktywności biologicznych dowolnego związku o potencjalnym działaniu leczniczym. Ocena jest oparta na analizie relacji struktura–aktywność, która porównywana jest z bazą danych, składającą się z ponad 46 000 związków o znanej aktywności biologicznej. Program może być również użyty w celu znalezienia nowych zastosowań (mechanizmów działania) dla znanych farmaceutyków oraz do poszukiwania nowych związków aktywnych biologicznie. W niniejszym artykule poddano ocenie aktywność biologiczną cyklicznych i acyklicznych arylopiiperazy-nylialkilopochodnych salicylamidu.

Słowa kluczowe: aktywność biologiczna, struktura–aktywność, PASS, salicylamidy

Abstract

The computer system PASS provides simultaneous prediction of several hundreds of biological activity types for any drug-like compound. The prediction is based on the analysis of structure–activity relationship of the training set including more than 46 000 known biologically active compounds. It may be used for finding new targets (mechanisms) for known pharmaceuticals and for searching new biologically active substances. In this paper we estimated biological activity cyclic and acyclic arylpiperazinealkyl derivatives of salicylamide.

Keywords: biological activity, structure–activity, PASS, salicylamides

* Mgr inż. Jolanta Jaśkowska (doktorantka), dr hab. inż. Piotr Kowalski, prof. PK, Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Doświadczalne określenie aktywności biologicznej substancji chemicznej jest procedurą czasochłonną i kosztowną. Ma to szczególne znaczenie w poszukiwaniach nowych, skutecznych leków. Istnieją standardowe testy do oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku oraz różne strategie poszukiwania nowych aktywnych połączeń [1, 2].

Biologiczne testy tworzone są przy zachowaniu podobieństwa/odmienności struktury nowego związku w stosunku do innych znanych aktywnie biologicznych substancji. Analizy podobieństwa/odmienności wykonywane są zarówno na etapie projektowania, jak i badania leku. Ma to na celu podjęcie decyzji, czy szczegółowe testy są konieczne lub dostateczne do wszechstronnego oszacowania nowej, niejednokrotnie złożonej aktywności badanej substancji.

Zwykle podobieństwo/odmienność nowych związków oceniane jest przez wykwalifikowanych ekspertów (chemicy medyczni i farmakolodzy), co związane jest z ich wiedzą i doświadczeniem. Wydaje się, że skomputeryzowany system jest w stanie ocenić podobieństwo/odmienność nowego związku znacznie precyzyjniej i bardziej obiektywnie. System taki zwany PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) powstał w latach 70. ubiegłego stulecia w Instytucie Chemii Biomedycznej Rosyjskiej Akademii Nauk w Moskwie [3–8]. Skomputeryzowany system PASS generuje oceny aktywności na podstawie bazy danych biologicznie aktywnych połączeń, która jest znacznie większa niż wiedza jakiegokolwiek z ekspertów.

Większość wspomnianych komputerowo metod stosowanych w projektowaniu nowych substancji bioaktywnych związana jest z analizą pojedynczej grupy aktywności [9–12]. Modelowanie molekularne [13] jest skierowane głównie na studia nad oddziaływaniem ligand-receptor, a analiza QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) [14] dostarcza informacji nad kierunkiem optymalizacji struktury analizowanej substancji o określonym profilu farmakologicznym. W odróżnieniu od tych metod program PASS, zgodnie z podanym wzorem strukturalnym związku, przewiduje równoległe kilkanaście rodzajów biologicznej aktywności analizowanego połączenia. Program przewiduje również prawdopodobieństwo molekularnego mechanizmu działania oraz różnych efektów niepożądanych [3–8].

2. Ogólny opis programu PASS

Elementy podstawowe komputerowego programu PASS obejmują: opis struktury substancji chemicznej, prezentację aktywności biologicznej, bazę danych złożoną z dobrze znanych aktywnych biologicznie związków oraz model matematyczny do oceny prawdopodobieństwa każdej aktywności dla nowego połączenia.

Program PASS bazuje na założeniu, że aktywność związku jest funkcją jego struktury. Tak więc sposób znalezienia nowej aktywnej struktury polega na porównaniu elementów strukturalnych nowego związku z elementami strukturalnymi substancji o znanej aktywności biologicznej. Baza danych do programu tworzona jest na podstawie informacji zawartych w publikacjach, patentach, komunikatach, prospektach firm farmaceutycznych itp. i jest stale rozszerzana. W obecnej wersji programu stanowią ją właściwości około 46 tysięcy biologicznie aktywnych związków, spośród których 16 tysięcy to właściwości sub-

stancji aktywnych stosowanych w lekach, a 30 tysięcy to związki będące w trakcie badań klinicznych oraz zaawansowanych testów przedklinicznych [3]. W efekcie użycia programu uzyskuje się informacje o 4535 różnych rodzajach biologicznej aktywności [3], w tym głównie o możliwym działaniu farmakologicznym, jak np. przeciwwirusowym, przeciwgrzybiczym, antyarytmicznym, sedatywnym itp. Do danych o biologicznej aktywności włączona jest również informacja molekularnego mechanizmu działania związku, np. agonista receptorów 5-HT_{1A}, oraz efekty niepożądane (toksyczność), jak np. arytmogenność, kardiotoxyczność, konwulsyjność, embriotoksyczność itp.

3. Biologiczna aktywność

Biologiczna aktywność substancji (leku) z medycznego punktu widzenia zależy między innymi od dawki leku i formy jego podania (tabletki, czopek, kapsułka itp.), wieku oraz płci pacjenta, czasokresu stosowania itp. Biologiczna aktywność w ujęciu wyników uzyskiwanych z obliczeń za pomocą programu PASS określana jest jako właściwość analizowanej substancji jedynie w kategoriach tak/nie, przy czym specyfikowane jest zarówno prawdopodobieństwo wystąpienia danej aktywności (Pa) jak i jej braku (Pi) [3]. Wartości $Pa > 0,7$ oznaczają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia określonej aktywności, co daje dużą szansę na potwierdzenie jej w rzeczywistych badaniach biologicznych. W większości przypadków $Pa > 0,7$ posiadają połączenia o strukturze zbliżonej do struktury znanej substancji aktywnej leku. Wartości Pa mieszczące się w przedziale 0,5–0,7 mają połączenia, dla których prawdopodobieństwo potwierdzenia aktywności w badaniach biologicznych jest mniejsze. Wartości $Pa < 0,5$ odnoszą się do związków, dla których potwierdzenie aktywności w badaniach biologicznych jest małe, lecz do tej grupy połączeń mogą należeć związki strukturalnie nowe.

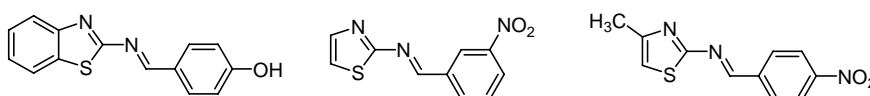
4. Jakość obliczeń

Przewidywaną aktywność biologiczną związku program PASS podaje na podstawie analizy strukturalnej związków tworzących bazę, które cechuje określona właściwość biologiczna. Dla każdej aktywności tworzona jest oddzielna baza, którą stanowi określona liczba połączeń z podanym maksymalnym błędem obliczeń [3]. Np. aktywność antybakteryjna określana jest na podstawie analizy strukturalnej 4268 połączeń z maksymalnym błędem 15%, aktywność antypsychotyczna na podstawie analizy 1295 z maksymalnym błędem 14%, a aktywność przeciwwirusowa (HIV) na bazie 1130 połączeń z maksymalnym błędem 17%. Dla obecnej wersji programu PASS średni maksymalny błąd obliczeń wynosi 15%.

5. Poszukiwania nowych biologicznie aktywnych połączeń

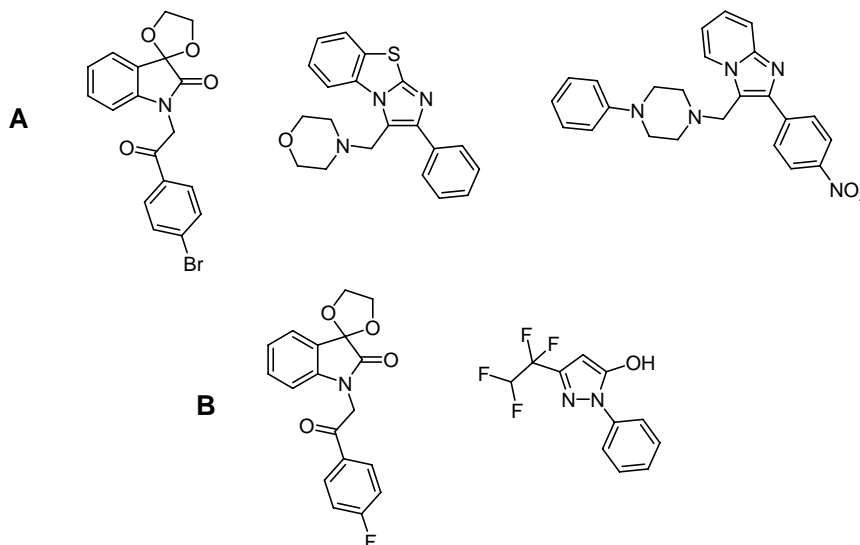
A.A. Geronikaki i współautorzy [15, 16] poddali analizie za pomocą programu PASS i DEREK (komputerowy program do oceny toksyczności połączeń [17]) heterogeniczny zestaw różnych typów związków heterocyklicznych. Łączna liczba przebadanych struktur

wynosiła 5494. Badane połączenia należały do pochodnych tiofenu, tiazolu, imidazolu, oksazolu, pirydyny, pirymidyny, diazepiny, tiazepiny, indolu, benzotiazolu itp. Z tej grupy związków poszukiwano połączeń usprawniających aktywność ośrodkowego układu nerwowego (usprawnienie zapamiętywania i przypominania oraz koncentracji uwagi). Na podstawie analizy danych uzyskanych z programu PASS wytypowano osiem związków do badań *in vivo*. Badane połączenia podawane szczurom w dawkach 1 i 10 mg/kg dawały większy efekt terapeutyczny niż piracetam – lek stosowany w zespołach pogorszenia funkcji mózgu (ryc. 1, 2). Wytypowane związki miały odmienną strukturę od struktury leków, które dotychczas stosowano w leczeniu takich schorzeń.



Ryc. 1. Przykłady substancji o właściwościach usprawniających aktywność ośrodkowego układu nerwowego wytypowane na podstawie programu PASS, których aktywność potwierdziły badania na zwierzętach [15]

Fig. 1. The examples of the nootropic agents predicted by computer program PASS. Their activity was confirmed by the animal tests [15]



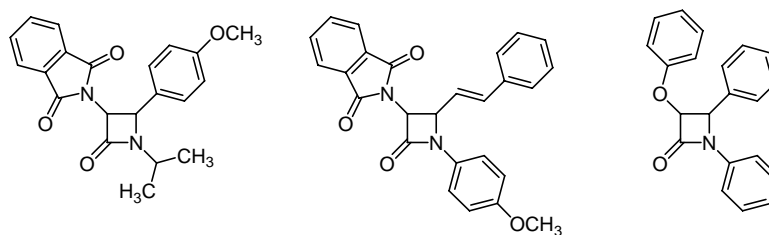
Ryc. 2. Przykłady substancji o właściwościach anksjolitycznych wytypowane na podstawie programu PASS: **A** – substancje, których aktywność anksjolityczną potwierdziły badania na zwierzętach, **B** – substancje nieaktywne [16]

Fig. 2. The examples of the anxiolytic agents predicted by computer program PASS: **A** – substances with anxiolytic activity which activity was confirmed by the animal tests, **B** – inactive agents [16]

Program PASS zastosowano również do oceny biologicznej aktywności pięćdziesięciu pochodnych tiazolu i benzotiazolu [18]. Analizowano struktury, dla których prawdopodo-

bieństwo wystąpienia danej aktywności przekraczało 50%. W analizie uzyskanych z programu PASS danych uwzględniano także prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań ubocznych. Dane eksperymentalne potwierdziły, że aktywność przypisywaną niesteroidowym lekom przeciwzapalnym wykazywało 25 związków spośród 36 wytypowanych na podstawie programu PASS. Aktywność znieczulającą stwierdzono dla 4 spośród 6 wytypowanych połączeń, a preliminowana aktywność antyoksydacyjna odpowiadała strukturze substancji stosowanej jako antyoksydant.

Program PASS zastosowano także do poszukiwań połączeń o przewidywanych aktywnościach na centralny system nerwowy. Badaniom poddano grupę związków będących pochodnymi monocyklicznych β -laktamów [19]. Przesłankami do poszukiwań aktywnych połączeń w tej grupie związków były informacje, że niektóre pochodne β -laktamów mogą być zastosowane w leczeniu choroby Alzheimera [20]. Dla pięciu z piętnastu wytypowanych na podstawie programu PASS połączeń, będących arylo- i alkilofthalimidopochodnymi β -laktamów, w badaniach na szczurach i myszach potwierdzono ich aktywność anksjolityczną i nootropową (ryc. 3).

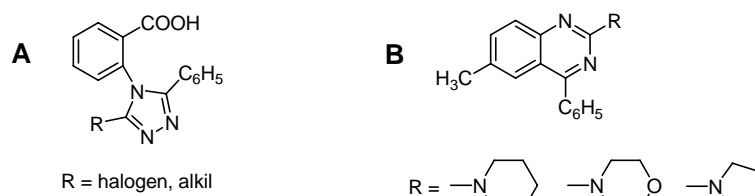


Ryc. 3. Przykłady β -laktamów o aktywności anksjolitycznej i nootropowej wytypowane na podstawie programu PASS, których aktywność potwierdziły badania na zwierzętach [19]

Fig. 3. The examples of β -lactams with anxiolytic and nootropic activity predicted by computer program PASS. Their activity was confirmed by the animal tests [19]

Programu PASS użyto również do oceny aktywności farmakologicznej pochodnych naftalimidu mających w terminalnej części łańcucha butylowego układ arylopiiperazyny oraz izosteryczne z nimi aminy, takie jak: metylohomopiperazyna i 1,2,3,4-tetrahydrocholinolina [21]. Dla tej grupy związków program PASS przewidywał wysoką aktywność psychotropową ($Pa = 0,791-0,896$) oraz wskazywał, że molekularny mechanizm oddziaływania tych związków polega na ich interakcji z receptorami serotoninowymi $5-HT_{1A}$, dopaminowymi oraz z receptorami sigma. Radioreceptorowe badania wiązalności do receptorów $5-HT_{1A}$ badanych połączeń potwierdziły wysoką aktywność jedynie pochodnych arylopiiperazynowych ($K_i = 9,6-46$ nM); pochodne z aminami izosterycznymi były względem receptorów $5-HT_{1A}$ związkami nieaktywnymi ($K_i = 620-22\ 000$ nM). Uzyskane wyniki sugerują, że o aktywności psychotropowej badanych połączeń decyduje nie tylko ich powinowactwo z receptorami serotoninowymi, lecz że aktywność ta wynika także z ich powinowactwa z receptorami dopaminowymi i receptorami sigma, co sugerują wyniki uzyskane za pomocą programu PASS.

Kolejne przykłady związków o określonym profilu działania farmakologicznego, wytypowanych za pomocą programu PASS przedstawiono na ryc. 4.



Ryc. 4. Połączenia o właściwościach antybakteryjnych i grzybobójczych (A) [22] oraz pochodne chinoliny o aktywności anksjolitycznej zbliżonej do diazepam (B) [23] wytypowane za pomocą programu PASS, których aktywność potwierdziły badania skryningowe

Fig. 4. Compounds with antibacterial and antifungal activity (A) [22] and quinoline derivatives with anxiolytic activity comparable to diazepam (B) [23] predicted by computer program PASS. Their activity was confirmed by screening investigations

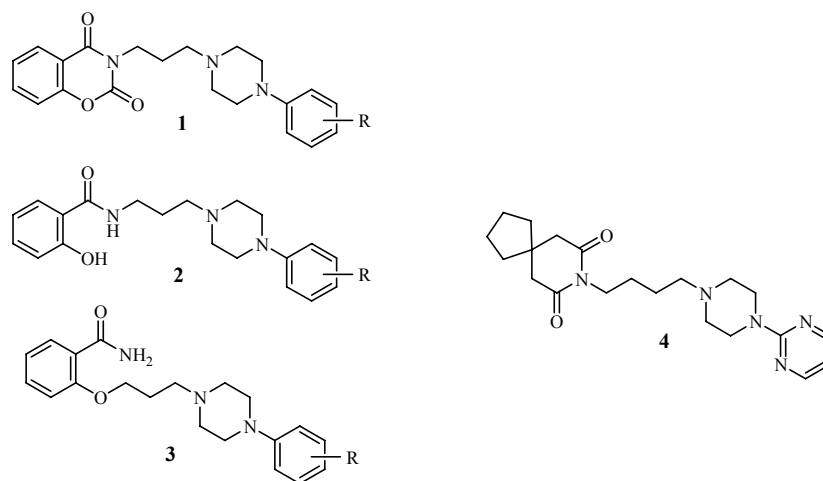
6. Ocena aktywności biologicznej cyklicznych i acyklicznych arylopiperazyloalkilopochodnych salicylamidu

Przedstawione powyżej przykłady wskazują, że przewidywana na podstawie komputerowego programu PASS aktywność farmakologiczna związków w wielu przypadkach znajduje potwierdzenie w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

W laboratorium Instytutu Chemii i Technologii Organicznej PK od wielu lat prowadzone są badania nad pochodnymi arylopiperazyny jako ligandami receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT₇. W wyniku tych badań zsyntezowano i przebadano wiele aktywnych ligandów będących pochodnymi benzoksazolinonu, benzoksazolinonu, chinazolinonu, ftalazynodionu, pirydazynodionu, benzoksazolinonu itp. [24–32].

Obecnie rozpoczęto prace nad syntezą cyklicznych (1) i acyklicznych arylopiperazyloalkilopochodnych salicylamidu (2 i 3) jako ligandów receptorów serotoninowych 5-HT (ryc. 5). Ze względu na występowanie w tych połączeniach ugrupowań arylopiperazyloalkilowych spodziewamy się, że w toku prowadzonych badań znajdziemy ligandy o aktywności psychotropowej. Należy oczekiwać, że syntezowane związki będą charakteryzowały się również właściwościami przeciwbólowymi, przeciwgorączkowymi, przeciwzapalnymi oraz przeciwzakrzepowymi (kardioprotekcyjnymi), ze względu na obecność w ich strukturze ugrupowania salicylamidowego [33].

W celu stwierdzenia, które z planowanych do syntez pochodnych mogą wykazywać największą aktywność na centralny system nerwowy, za pomocą programu PASS określono ich przewidywane właściwości psychotropowe, w tym aktywność przeciwpsychotyczną, przeciwlękową, nootropową, przeciwdepresyjną i przeciwpadaczkową. Dla porównania dokonano takich samych obliczeń dla buspironu (4), leku psychotropowego o działaniu przeciwlękowym z grupy pochodnych arylopiperazyny (tabl. 1) [34]. W tabelicy 2 przedstawiono prognozowane aktywności farmakologiczne (Pa) związków 1a-c, 2a-c i 3a-c oraz buspironu (4) różne od psychotropowych. W prezentowanych przypadkach prawdopodobieństwa nie wystąpienia prognozowanej aktywności (Pi) były mniejsze niż 0,1.



a; R = H, b; R = *m*-Cl, c; R = *o*-CH₃

Ryc. 5. Cykliczne (**1a-c**) i acykliczne (**2a-c** i **3a-c**) arylopiiperazyloalkilopochodne salicylamidu oraz buspironu (**4**)

Fig. 5. Cyclic (**1a-c**) and acyclic (**2a-c** i **3a-c**) arylpiperazinealkyl derivatives of salicylamide and buspirone (**4**)

Z przedstawionych w tabl. 1 danych wynika, że prognozowana przez PASS aktywność psychotropowa jest najwyższa dla pochodnych zawierających układ 1,3-benzoksazyno-2,4-dionu (**1a-c**; Pa 0,905–0,892), która jednak nie jest tak wysoka jak obliczona dla buspironu (**4**; Pa 0,967). Prognozowane aktywności psychotropowe połączeń acyklicznych (**2a-c** i **3a-c**) są niższe i mieszczą się w zakresie Pa od 0,636 do 0,510. Podobne zależności aktywności pomiędzy pochodnymi cyklicznymi (**1a-c**), acyklicznymi (**2a-c** i **3a-c**) oraz buspironem (**4**) rejestrowane są dla aktywności przeciwpsychotycznej, przeciwłękowej, nootropowej i przeciwdepresyjnej. Zwraca uwagę fakt, że aktywność przeciwpadaczkowa pochodnych **1a-c**; Pa 0,744–0,797 jest wyższa od obliczonej dla buspironu (**4**; Pa 0,523).

Tablica 1

Aktywności psychotropowe (Pa) związków **1a-c**, **2a-c** i **3a-c** oraz buspironu (**4**) uzyskane z obliczeń z zastosowaniem programu PASS

Aktywność	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	3c	4
Psychotropowa	0,905	0,892	0,894	0,510	0,541	0,546	0,596	0,618	0,636	0,967
Przeciwpsychotyczna	0,586	0,582	0,587	0,428	0,444	0,446	0,486	0,494	0,514	0,867
Przeciwłękowa	0,625	0,643	0,653	0,335	0,395	0,408	0,431	0,483	0,511	0,927
Nootropowa	0,755	0,694	0,735	0,383	0,339	0,404	0,524	0,465	0,527	0,742
Przeciwdepresyjna	0,674	0,651	0,709	0,411	0,422	0,474	0,412	0,423	0,488	0,753
Przeciwpadaczkowa	0,795	0,797	0,744	–	0,361	–	0,368	0,459	0,320	0,523

**Ważniejsze aktywności farmakologiczne (Pa) związków 1a-c, 2a-c i 3a-c oraz buspironu (4),
różne od psychotropowych, uzyskane z obliczeń z zastosowaniem programu PASS**

Aktywność	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	3c	4
Przeciwgorączkowa	0,619	0,615	0,643	0,663	0,655	0,675	0,577	0,579	0,615	0,577
Kardioprotekcyjna	0,462	0,454	0,690	0,701	0,682	0,780	0,724	0,703	0,800	0,458
Przeciwbólowa	0,628	0,615	0,580	0,330	0,357	0,303	0,354	0,376	0,321	–
Przeciwzapalna	0,441	0,393	0,455	0,542	0,496	0,533	0,517	0,470	0,509	–

Zgodnie z oczekiwaniami dla analizowanej grupy związków będących cyklicznymi (**1**) i acyklicznymi arylopiiperazynyloalkilopochodnymi salicylamidu (**2** i **3**), program PASS prognozuje również aktywności przeciwgorączkowe, kardioprotekcyjne, przeciwbólowe, przeciwzapalne (tabl. 2). Warto jednak podkreślić, że obliczone prawdopodobieństwa wyżej wymienionych aktywności farmakologicznych, poza kardioprotekcyjnymi dla związków **2** i **3**, są niższe w porównaniu z psychotropowymi.

Literatura

- [1] Maggon K.K., Mechkovski A., Drug News Perspect., **5**, 1992, 261.
- [2] Walker S., Pharma Japan, **1424**, 1994, 7.
- [3] <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>.
- [4] Lagunin AA, Stepanchikova AV, Filimonov DA, Poroikov VV, Bioinformatics, **16**, 2000, 747.
- [5] Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V., Lagunin A.A., Kos A., J. Chem. Inf. Comput. Sci., **40**, 2000, 1349.
- [6] Poroikov V.V., Filimonov D.A., Comput. Aid. Molec. Des., **16**, 2002, 819.
- [7] Poroikov V.V., Filimonov D.A., Inhalfeld W.D., Glorizova T.A., Lagunin A.A., J. Chem. Inf. Comput. Sci., **43**, 2003, 228.
- [8] Stepanchikova A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V., Curr. Med. Chem., **10**, 2003, 225.
- [9] Dean P.M., *Molecular Similarity in Drug Design*, Blackie, Glasgow 1995; Wermuth C.G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, Londyn 2003.
- [10] Van de Waterbeemd H., *Structure-Property Correlations in Drug Research*, Landes, Austin 1996.
- [11] Höltje H.D., *Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*, Wiley-VCH, 2003.
- [12] Fischer J., Ganellin R.C., *Analogue-Based Drug Discovery*, Wiley-VCH, 2006.
- [13] Gundertofte K., Jorgensen F.S., *Molecular Modelling and Prediction of Bioactivity*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, Nowy Jork 2000.

- [14] Fujita T., *QSAR and Drug Design: New Developments and Applications*, Pharmacochemistry Library, **23**, Elsevier, Amsterdam 1995.
- [15] Geronikaki A.A., Dearden J.C., Filimonov D.A., Galaeva I., Garibova T.L. i współ., *J. Med. Chem.*, **47**, 2004, 2870.
- [16] Geronikaki A.A., Babaev E., Dearden J.C., Dehaen W., Filimonov D.A. i współ., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2004, 6559.
- [17] Dearden J.C., Barratt M.D., Benigni R., Bristol D.W., Combes R.D. i współ., *ATLA*, **25**, 1997, 223.
- [18] Geronikaki A.A., Poroikov V.V., Hadjipavlou-Litina D., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Mgonzo R., *QSAR*, **18**, 1999, 16.
- [19] Goel R.J., Singh A., Naidu P.S., Mahajan M.P., Kulkarni S.K., *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **8**, 2005, 182.
- [20] Singh G.S., Siddiqui N., Pandeya S.N., *Boll. Chim. Farmaceutico*, **133**, 1994, 76.
- [21] Kowalski P., Kowalska T., Bojarski A.J., Duszyńska B., *J. Heterocyclic Chem.*, **44**, 2007 in press.
- [22] Deshmukh M.B., Suryawanshi A.W., Mali A.R., Dhongade Desai S.R., *Syntetic Comm.*, **34**, 2004, 2655.
- [23] Goel R.K., Kumar V., Mahajan M.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2005, 2145.
- [24] Mokrosz M.J., Mokrosz J.L., Duszyńska B., Dereń-Wesołek A., Kłodzińska A., Kowalski P. i współ., *Pharmazie*, **52**, 1997, 423.
- [25] Mokrosz M.J., Kowalski P., Kowalska T., Majka Z. i współ., *Pol. J. Pharmacol.*, **50**, 1998, 333.
- [26] Mokrosz M.J., Kowalski P., Kowalska T., Majka Z., Duszyńska B. i współ., *E. Arch. Pharm. (Weinheim)*, **332**, 1999, 373.
- [27] Kowalski P., Mokrosz M.J., Majka Z., Kowalska T., Duszyńska B., *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 2000, 187.
- [28] Mokrosz M.J., Charakchieva-Minol S., Kowalski P., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **334**, 2001, 25.
- [29] Kowalski P., Kowalska T., Mokrosz M.J., Bojarski A.J., Charakchieva-Minol S., *Molecules*, **6**, 2001, 784.
- [30] Bojarski A.J., Kowalski P., Kowalska T., Duszyńska B., Charakchieva-Minol S. i współ., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2002, 3817.
- [31] Karolak-Wojciechowska J., Fruzinski A., Kowalska T., Kowalski P., *Z. Kristalogr. NCS*, **218**, 2003, 191.
- [32] Bojarski A.J., Duszyńska B., Kołaczkowski M., Kowalski P., Kowalska T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2004, 5863.
- [33] Negwer M., *Organic-chemical drugs and their synonyms*, Akademie Verlag, Berlin 1994.
- [34] Podlewski J.K., Chwalibogorska-Podlewska A., *Leki współczesnej terapii*, Wydawnictwa Fundacji Büchnera, Warszawa 1996, 125.