



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2017, 1, 1-7
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

POCHODNE INDAZOLU JAKO ZWIĄZKI O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM

Aneta Affek*, Maria Niemyjska, Martyna Welpa

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

* autorka korespondująca, e-mail: anetaaffek@op.pl

Otrzymany 25.11.2016, zaakceptowany 4.02.2017, zamieszczony 25.03.2017

STRESZCZENIE

Indazol jest heterocyklicznym związkiem aromatycznym, którego pochodne wykazują szeroką aktywność biologiczną. Działają przeciwzapalnie, przeciwbakteryjnie oraz przeciwnowotworowo. Biorąc pod uwagę, że choroby nowotworowe stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn umieralności na świecie, ta ostatnia właściwość pochodnych indazolu zasługuje na szczególne zainteresowanie. Pierścień indazolu występuje w strukturze wielu substancji leczniczych stosowanych w terapii onkologicznej, takich jak granisetron, axitinib czy lonidamina. Dlatego indazol jest ważną strukturą wiodącą w poszukiwaniu nowych chemoterapeutyków o działaniu przeciwnowotworowym.

Niniejsza praca zawiera przegląd najnowszych doniesień literaturowych dotyczących pochodnych indazolu o zastosowaniu przeciwnowotworowym.

SŁOWA KLUCZOWE: indazol, działanie przeciwnowotworowe, działanie antyproliferacyjne, rak piersi, rak płuc, rak wątroby

ABSTRACT

INDAZOLE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS

Indazole is a heterocyclic aromatic compound. Its derivatives have a wide range of biological activities, e.g. antiinflammatory, antimicrobial and anticancer. Considering that cancer is currently one of the main causes of human mortality worldwide, the anticancer activity of indazole derivatives merits special attention. The indazole ring is a structural element of many drugs used in oncology, such as granisetron, axitinib or lonidamine. Because of this, indazole is an important lead compound in the search for novel chemotherapeutic agents with antitumor activity.

In this article the most recent literature reports that describe indazole derivatives with anticancer activity are reviewed.

KEYWORDS: indazole, anticancer activity, antiproliferative activity, breast cancer, lung carcinoma, hepatocellular carcinoma

1. Wprowadzenie

Choroby nowotworowe stanowią obecnie poważny problem społeczny. Z danych opracowanych przez WHO wynika, że na całym świecie nowotwory są jedną z głównych przyczyn umieralności. W Polsce choroby nowotworowe stanowią drugą co do częstości występowania, po schorzeniach układu krążenia, przyczynę zgonów osób po 65 roku życia. Niepokojący jest fakt, że o ile w ostatnim ćwierćwieczu ilość zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmalała (w roku 1990 stanowiły one 52 % przyczyn wszystkich zgonów, natomiast w 2013 roku 46 %), to liczba zejść śmiertelnych na skutek nowotworów złośliwych wynosiła w 1990 roku 19 %, a w 2013 roku 24 % [1]. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie substancji mających działanie zarówno przeciwnowotworowe, jak i wspomagające leczenie onkologiczne.

Obecnie najliczniejszą grupę leków sprzedawanych na światowym rynku stanowią związki posiadające w swojej strukturze ugrupowania heterocykliczne zawierające azot [2]. Do takich związków można zaliczyć również pochodne

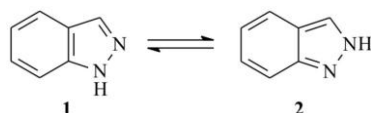
indazolu, który stanowi wiodący element struktury takich substancji leczniczych, jak np. granisetron, stosowany w terapii onkologicznej

Struktura indazolu jest obecna w naturalnych alkaloidach. Nigellidyna, występująca naturalnie, ma właściwości pobudzające, napotne i wiatropędne. Budowa pierścienia indazolu umożliwia różnorodność podstawienia grupami funkcyjnymi, co daje dużą liczbę pochodnych tego związku, potencjalnie aktywnych biologicznie.

Związki heterocykliczne, zawierające w strukturze pierścień indazolu, mają szerokie zastosowanie. Znane jest ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwozgorączkowe, przeciwwymiotne czy przeciwnowotworowe. Są również wykorzystywane w zwalczaniu wirusa HIV oraz jako antagoniści receptora 5-HT₃ [3]. Pochodne indazolu działają jako inhibitory kinaz białkowych, stosowane są w chorobie Alzheimera, infekcjach wirusowych, chorobach autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych [4].

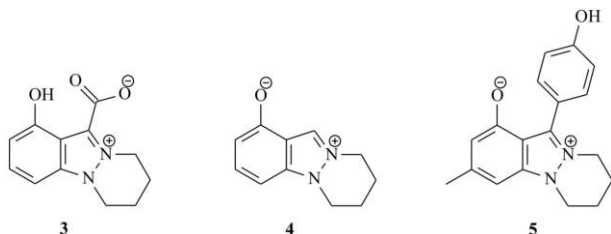
2. Indazol - budowa i występowanie

Indazol, należący do rodziny aromatycznych azoli, został po raz pierwszy zdefiniowany przez Emila Fischera jako „pierścień pirazolu sprzężony z pierścieniem benzenu” [5], stąd inna nazwa benzopirazol. Związek występuje w dwóch formach tautomerycznych: 1*H*-indazol (1) i 2*H*-indazol (izoindazol) (2) (ryc. 1). Wynikają one z przegrupowania protonu pomiędzy dwoma atomami azotu w pierścieniu, przy czym uprzywilejowanym energetycznie tautomerem jest 1*H*-indazol [6].



Ryc. 1. Budowa tautomerów indazolu.

Pierścień indazolu w naturze występuje w alkaloidach. Dotychczas wyodrębniono trzy naturalne alkaloidy zawierające w swojej strukturze pierścień indazolowy [7]. Są to: nigellicyna (3) [8], nigeplanina (4) [9] i nigellidyna (5) [10] (ryc. 2).



Ryc. 2. Budowa cząsteczkowa naturalnych alkaloidów zawierających pierścień indazolowy.

Pierwszy z alkaloidów, nigellicyna, został wyodrębniony w 1985 roku z rośliny *Nigella sativa*, typowej dla obszaru Azji [8]. Nasiona tej rośliny były od wieków wykorzystywane jako przyprawa, a także jako środek leczniczy w wielu chorobach [11,12,13]. Nigellicyna tworzy wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy atomem tlenu z grupy karboksylanowej a grupą hydroksylową. Nigeplanina została wyizolowana z rośliny *Nigella glandulifera* [9], a nigellidyna, podobnie jak nigellicyna, została wyodrębniona z *Nigella sativa*. Związki te występują w formie jonów obojnaczych [10]. Synteza chemiczna nigellicyny oraz nigeplaniny została wykonana w laboratorium [14,15].

3. Przeciwnowotworowe działanie pochodnych indazolu

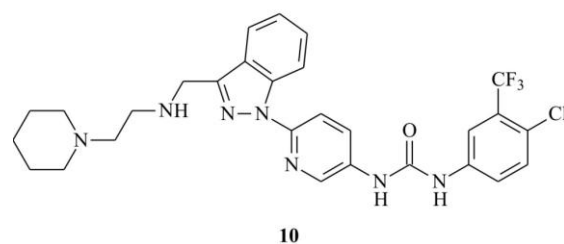
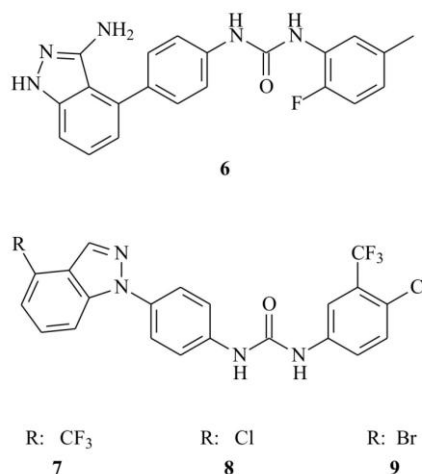
Pochodne indazolu mają bardzo szerokie działanie biologiczne [16]. Szczególnie interesujące jest działanie przeciwnowotworowe o zróżnicowanych mechanizmach. Pierścienie indazolu są obecne w strukturze wielu substancji o potencjale przeciwnowotworowym, poddanych badaniom klinicznym.

3.1. Pochodne mocznika zawierające pierścień indazolowy

Pochodną mocznika, zawierającą pierścień indazolu, jest 1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-4-yl)-fenylo]-3-(2-fluoro-5-metylofenylo)mocznik o nazwie linifanib (6) (ryc. 3). Związek ten jest inhibitorem naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF, odpowiedzialnego za angiogenezę.

Działa przeciwnowotworowo przeciwko komórkom niedrobnokomórkowego raka płuc, piersi, wątroby oraz jelita grubego. Linifanib znajduje się obecnie w II i III fazie badań klinicznych [17]. Badania przeprowadzone *in vivo* wykazały działanie antyangiogenne linifanibu i wpływ hamujący na wzrost guza w przypadku glejaka złośliwego. Zaobserwowano zmniejszenie objętości nowotworu średnio o 58 % w porównaniu z próbą kontrolną [18].

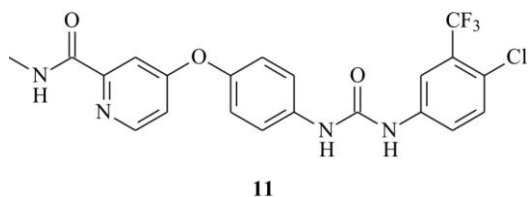
Szereg diarylowych pochodnych mocznika zawierających pierścień indazolowy zostało przebadanych w kierunku ich aktywności przeciwnowotworowej na następujących liniach komórkowych: komórki niedrobnokomórkowego raka płuc NCI-H460 oraz A549, komórki raka okrężnicy HT-29, komórki pierwotnego raka wątroby HepG2 oraz Bel-7402, komórki raka nerkowokomórkowego OS-RC-2, komórki raka żółtaka SGC-7901 i komórki raka piersi MDA-MB-231. Większość z przebadanych związków wykazała aktywność przeciwko komórkom przynajmniej jednej z wymienionych linii komórkowych [19,20].



Ryc. 3. Wzory diarylowych pochodnych mocznika, zawierających pierścień indazolowy.

Niektóre z nowo otrzymanych związków, jak zawierający ugrupowanie 4-trifluorometylo-1*H*-indazolowe (7), 4-chloro-1*H*-indazolowe (8) oraz 4-bromo-1*H*-indazolowe (9) (ryc. 3), wykazały porównywalną bądź wyższą aktywność przeciwko liniom komórkowym MDA-MB-231, NCI-H460, A549, HT-29, HepG2 i Bel-7402 niż sorafenib, tj. [N-(3-trifluorometylo-4-chlorofenylo)-*N'*-(4-(2-metylokarbamoylo-pirydino-4-yl)oksyfenylo)]-mocznik (11) (ryc. 4), pierwszy inhibitor multikinyazy, czynny składnik leku stosowanego od lat w walce z nowotworami nerek i wątroby [19,20]. Dodatkowo, dla związku zawierającego brom w pierścieniu indazolu (9) (ryc. 3), zaobserwowano zahamowanie wzrostu komórek czerniaka M21. Proces ten prawdopodobnie przebiegał na skutek aktywacji mitochondrialnego szlaku

apoptozy. Wykazano większy, w porównaniu z sorafenibem, wpływ badanego związku na hamowanie wzrostu komórek oraz na modulację kinaz takich jak PI3K i GSK3β [21].



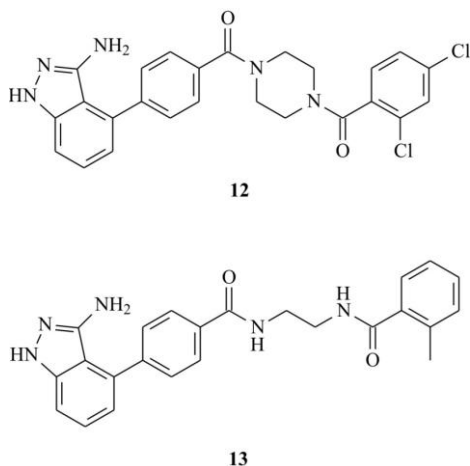
Ryc. 4. Budowa sorafenibu.

Zastąpienie pierścienia indazolu ugrupowaniem azaindazolowym spowodowało spadek aktywności przeciwko wymienionym wcześniej liniom komórkowym, co sugeruje, że obecność w strukturze pierścienia indazolu istotnie wpływa na właściwości przeciwnowotworowe przebadanych związków [22].

Inna indazolowa pochodna diarylomocznika, 1-[4-chloro-3-(trifluorometylo)fenylo]-3-[6-(3-[[2-(piperidyno-1-ylo)etyloamino]metylo]-1*H*-indazol-1-ylo)pirydyn-3-ylo]mocznik (**10**) (ryc. 3), wykazała silny inhibujący wpływ na proliferację komórek pierwotnego raka wątroby HepG2. Dalsze badania potwierdziły większą niż sorafenib, aktywność w regulacji apoptozy komórek HepG2 [23].

Zastąpienie w strukturze linifanibu cząsteczki mocznika, łączącego pierścienie aromatyczne, łącznikiem *N,N*-dibenzoilopiperazyny lub *N,N*-dibenzoiloetylenodiaminy doprowadziło do otrzymania szeregu związków o potencjalnych właściwościach antyproliferacyjnych oraz inhibujących kinazę tyrozynową.

Spśród przebadanych związków 4-(4-[[4-(2,4-dichlorobenzoil)opiperazyn-1-yl]karbonylo]fenylo)-1*H*-indazol-3-amina (**12**) i *N*-(2-[[4-(3-amino-1*H*-indazol-4-yl)benzoil]amino]etylo)-2-metylobenzamid (**13**) (ryc. 5) wykazują działanie porównywalne z imatinibem i dasatinibem, znanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL [24].

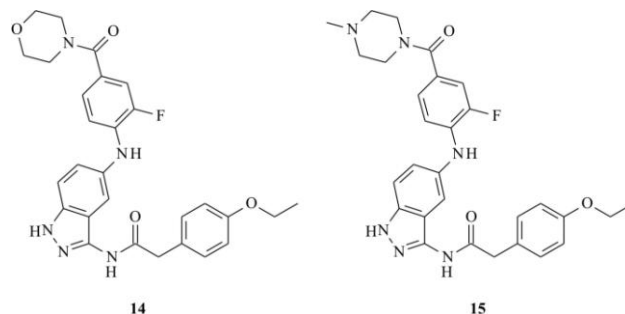


Ryc. 5. Budowa cząsteczkowa pochodnych indazolu.

Seria pochodnych *N3*-acylo-*N5*-arylo-3,5-diaminoindazolu została zsyntezowana i przebadana pod kątem aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowych raka nerkowokomórkowego, płuc, wątroby oraz płaskonabłon-

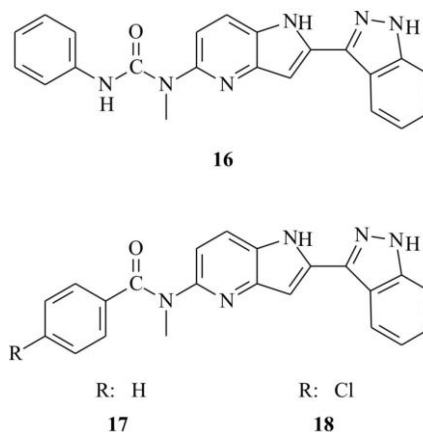
kowego raka głowy i szyi (Caki, A549, SNU449, AMC-HN1, AMC-HN3, AMC-HN4, AMC-HN6).

Związki 2-(4-etoksyfenylo)-*N*-{5-[2-fluoro-4-(morfolino-4-karbonylo)fenyloamino]-1*H*-indazol-3-yl}acetamid (**14**) i 2-(4-etoksyfenylo)-*N*-{5-[2-fluoro-4-(4-metylpiperazyno-1-karbonylo)fenylamino]-1*H*-indazol-3-yl}acetamid (**15**) (ryc. 6) wykazały najlepszą selektywność w stosunku do linii komórkowych odpowiednio AMC-HN4 i AMC-HN3 [25].



Ryc. 6. Wzory pochodnych *N3*-acylo-*N5*-arylo-3,5-diaminoindazolu.

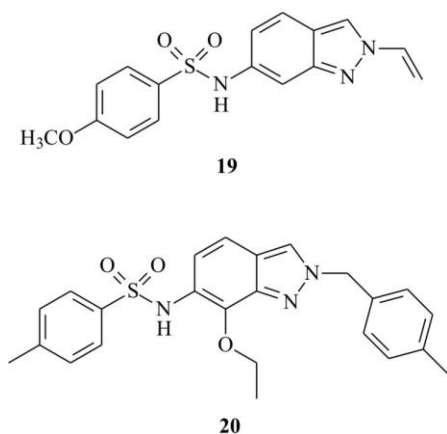
Seria nowych indazoli podstawionych pierścieniem pirolopirydynowym wykazała silną aktywność przeciwko komórkom białaczki ludzkiej HL60, jak również właściwości antyproliferacyjne względem komórek ludzkiego raka wątroby SMMC-7731, raka okrężnicy HCT 116 i raka płuc A 549. Spośród przebadanych związków najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dla 1-(2-(1*H*-indazol-3-ylo)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]pirydyn-5-yl)-1-metyl-3-fenyloamocznika (**16**) (ryc. 7), tj. wartości IC50 8,3 nM i 1,3 nM przeciwko odpowiednio HL60 i HCT116 [26]. Dodatkowo związki **16**, **17** i **18** (ryc. 7) wykazały właściwości inhibujące w stosunku do kinazy Aurora A.



Ryc. 7. Budowa pochodnych indazolu zawierających pierścień pirolopirydynowy.

3.2. Pochodne indazolu zawierające grupę sulfonamidową

Abbassi i in. przeprowadzili badania biologiczne pochodnych indazolu zawierających grupę sulfonamidową, które wykazały ich działanie antyproliferacyjne i apoptyczne wobec ludzkich linii komórkowych raka jajnika A2780 i raka płuc A549 [27].

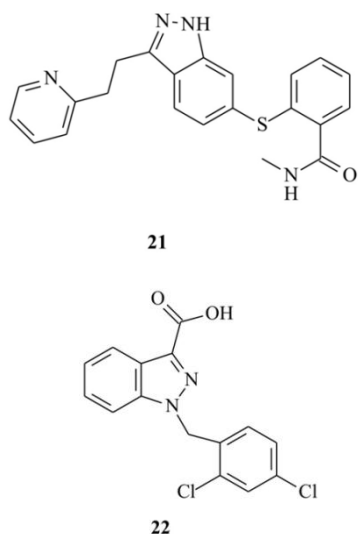


Ryc. 8. Wzory pochodnych indazolu zawierających grupę sulfonamidową.

Dalsze badania pochodnych *N*-(6-indazolilo)benzenosulfonamidowych nad hamowaniem proliferacji komórek nowotworowych wykazały, że *N*-(2-allylo-2*H*-indazol-6-yl)-4-metoksybenzenosulfonamid (**19**) oraz *N*-[7-etoksy-2-(4-metylobenzylo)-2*H*-indazol-6-yl]-4-metylobenzenosulfonamid (**20**) (ryc. 8) w znaczącym stopniu wzmagają apoptozę, a związek posiadający w strukturze grupę metoksybenzenosulfonamidową (**19**) był szczególnie aktywny w badaniach na linii komórkowej A549 [28].

3.3. Inne pochodne indazolu

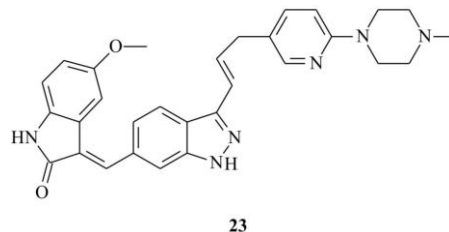
Związkiem zawierającym w cząsteczce pierścień indazolu jest *N*-metylo-2-[[3-(2-pirydyn-2-yl)eteno]indazol-6-yl]-sulfanylo}benzamid o nazwie axitinib (**21**) (ryc. 9). Związek ten w 2012 roku został zatwierdzony przez FDA jako lek w terapii raka nerkowokomórkowego [29]. Mechanizm działania axitinibu polega na hamowaniu receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF [30]. Axitinib wykazuje również właściwości inhibitoryczne wobec onkogenu BCR-ABL1, występującego w ostrej białaczce limfoblastycznej i chronicznej białaczce promielocytowej [31].



Ryc. 9. Pochodne indazolu: axitinib i lonidamina.

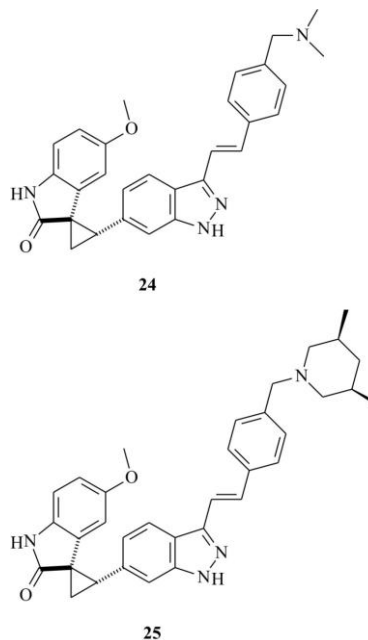
Lonidamina - kwas 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazolo-3-karboksylowy (**22**) (ryc. 9), jest związkiem o działaniu cytotoksycznym w stosunku do komórek raka piersi, płuc, ne-

rek, pęcherza moczowego oraz jajnika. Mechanizm jej działania polega prawdopodobnie na hamowaniu glikolizy tlenowej komórek zmienionych nowotworowo [32,33]. Lonidamina znajduje się w II i III fazie badań klinicznych w leczeniu zaawansowanego raka piersi, płuc, jajnika oraz glejaka wielopostaciowego [4,34,35].



Ryc. 10. Budowa pochodnej indazolu zawierającej pierścień indolinonu.

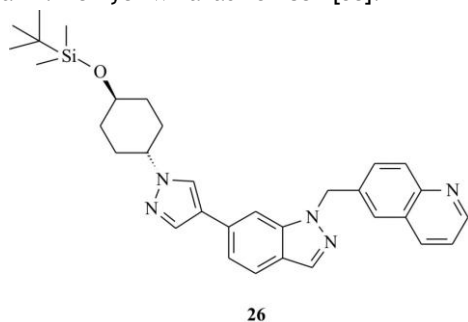
Wykazano, że związki zawierające w strukturze pierścienie indazolu i indolinonu mogą być potencjalnie wykorzystane jako inhibitory kinaz PLK4, których zwiększona ekspresja została stwierdzona w przypadku raka piersi. Spośród serii zsyntezowanych pochodnych 5-metoksy-(*E*)-3-[(3-{{*E*}-2-[6-(4-metylopiperazyno-1-yl)pirydyno-3-yl]winylo}-1*H*-indazol-6-yl)metyleno]indolino-2-on (**23**) (ryc. 10) wykazał potencjalne właściwości inhibitoryczne wzrostu komórek raka piersi MCF-7, MDA-MB-468 oraz MDA-MB-231 [36].



Ryc. 11. Pochodne indazolu zawierające pierścień cyklopropanu.

Zastąpienie wiązania podwójnego pomiędzy strukturami indazolu i indolinonu pierścieniem cyklopropanu doprowadziło do powstania serii związków o lepszych właściwościach farmakokinetycznych [37,38,39]. Otrzymane pochodne posiadały potencjalne właściwości hamujące kinazy PLK4, jak też wzrost komórek raka piersi MDA-MB-468 oraz raka okrężnicy HCT-116. Przykładowo, (1*R*,2*S*)-(E)-2-(3-(4-(dimetyloamino)metylo)styrylo)-1*H*-indazol-6-yl)-5'-metoksy spiro[cyklopropan-1,3'-indolino]-2'-on (**24**) (ryc. 11) wykazał działanie hamujące proliferację komórek nowotworowych MDA-MB-468 na poziomie dobrze znanego związku o

właściwościach antymitotycznych **VX-680** (*N*-[4-[4-(4-metylopiperazyno-1-ylo)-6-[5-metylo-1*H*-pirazolo-3-ylo)amino]pirymidyno-2-ylo]sulfanylofeno]cyklopropanokarboksyamid) [37]. Inny związek, zawierający grupę dimetylomorfolinową, (1*R*,2*S*)-(*E*)-2-[3-(4-*cis*-2,6-dimetylomorfolino)metylo]styrylo-1*H*-indazol-6-ylo]-5'-metoksypiro[cyklopropan-1,3'-indolino]-2'-on (**25**) (ryc. 11), hamował wzrost komórek linii komórkowej HCT-116 i został zakwalifikowany do I fazy badań klinicznych w Kanadzie i USA [38].

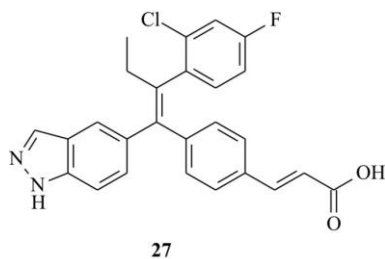


26

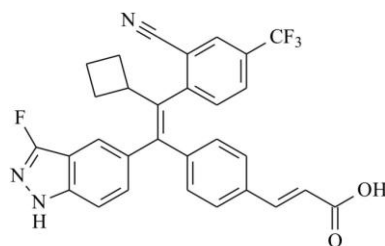
Ryc. 12. Pochodna indazolu hamująca białko c-Met.

Pochodne indazolu mogą być również wykorzystane jako inhibitory kinazy tyrozynowej c-Met. Przeprowadzone w tym kierunku badania wykazały, że związek 1-(chinolino-6-ylo)metylo-6-{1-[(1*R*,4*R*)-4-(tert-butylodimetylosiloksy)cykloheksylo]-1*H*-pirazol-4-ylo]-1*H*-indazol (**26**) (ryc. 12) wykazał znaczące właściwości hamujące białko c-Met [40].

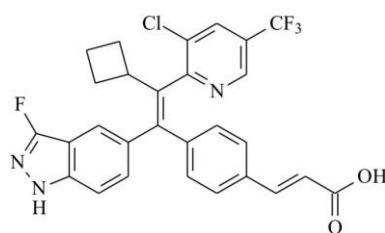
Seria pochodnych kwasu akrylowego, zawierających w strukturze pierścieni indazolu, została przebadana w kierunku selektywnego degradowania receptora estrogenowego α (SERD), który występuje w 80 % przypadków raka piersi.



27



28



29

Rys. 13. Pochodne kwasu akrylowego zawierające w strukturze pierścieni indazolu.

Kwas (*E*)-3-{4-[(*E*)-2-(2-chloro-4-fluorofenyl)-1-(1*H*-indazol-5-ylo)but-1-en-1-ylo]feno]akrylowy (**27**) (ryc. 13) znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych z udziałem pacjentek z rakiem piersi o dodatnim statusie receptorów estrogenowych (ER+) z przerzutami [41]. Dalsze badania *in vitro* i *in vivo* pochodnych indazolowych wykazały, że związki (**28**) i (**29**) (ryc. 13) działają efektywnie w leczeniu raka piersi opornego na tamoxifen [42].

4. Podsumowanie

Struktura indazolu umożliwia wprowadzenie do pierścienia wielu różnych podstawników, co prowadzi do pochodnych o zróżnicowanych właściwościach i biologicznej aktywności. Jak wynika z opublikowanych danych, niewielka zmiana budowy może mieć istotny wpływ na aktywność biologiczną związku. Wiele pochodnych indazolu o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych. Ponadto szereg pochodnych o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym stanowi obiecujące obiekty dalszych badań.

5. Wykaz skrótów

5-HT ₃	ang. <i>5-hydroxytryptamine type 3 receptor</i> , receptor 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) typu 3
A2780	ang. <i>human ovarian carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka jajnika z przerzutami
A549	ang. <i>human lung carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka płuc
AMC-HN1	ang. <i>human head and neck cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka płaskonabłonkowego skóry szyi i głowy, typ 1
AMC-HN3	ang. <i>human head and neck cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka płaskonabłonkowego skóry szyi i głowy, typ 3
AMC-HN4	ang. <i>human head and neck cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka płaskonabłonkowego skóry szyi i głowy, typ 4
AMC-HN6	ang. <i>human head and neck cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka płaskonabłonkowego skóry szyi i głowy, typ 6
BCR-ABL	kinaza tyrozynowa, nieprawidłowe białko produkowane przez gen fuzyjny BCR-Abl w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej
BCR-ABL1	kinaza tyrozynowa, nieprawidłowe białko produkowane przez gen fuzyjny BCR-Abl w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej
Bel-7402	ang. <i>human hepatocellular carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego pierwotnego raka wątroby
Caki	ang. <i>human renal cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka nerki
c-Met	ang. <i>hepatocyte growth factor receptor (HGFR)</i> , protoonkogen kodujący białko MET zwane czynnikiem wzrostu hepatocytów
DU145	ang. <i>human prostate cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka prostaty
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> , receptor estrogenowy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> , Agencja ds.

Żywności i Leków (USA)

GSK3b	ang. <i>glycogen synthase kinase 3 beta</i> , 3 kinaza beta syntazy glikogenowej
HCT116	ang. <i>human colon carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka okrężnicy z przerzutami
HepG2	ang. <i>human hepatocellular carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego pierwotnego raka wątroby
HIF - 1	ang. <i>hypoxia inducible factor 1</i> , czynnik indukowany hipoksją 1
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> , wirus zespołu nabytego braku odporności
HL60	ang. <i>human promyelocytic leukemia cell line</i> , linia komórkowa ludzkiej białaczki promielocytowej
HT-29	ang. <i>human colorectal adenocarcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego gruczolakoraka odbytnicy
IC50	ang. <i>the half maximal inhibitory concentration</i> , połowa maksymalnego stężenia danej substancji koniecznego do zahamowania funkcji biologicznych lub biochemicznych
M21	ang. <i>human melanoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego czerniaka
MCF-7	ang. <i>human breast adenocarcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego gruczolakoraka piersi
MDA-MB-231	ang. <i>human breast adenocarcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego gruczolakoraka piersi
MDA-MB-468	ang. <i>human breast cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka piersi
NCI-H460	ang. <i>human non small cell lung carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc
OS-RC-2	ang. <i>human renal cell carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka nerki
PI3K	ang. <i>phosphatidylinositol-3-kinase</i> , 3 kinaza fosfatydyloinozytolu
PLK4	ang. <i>serine/threonine-protein kinase PLK4 (polo-like kinase 4)</i> , serynowo-treoninowa kinaza białkowa 4 (kinaza typu polo 4)
SERD	ang. <i>selective estrogen receptor down regulator</i> , selektywny regulator receptora estrogenowego
SGC-7901	ang. <i>human gastric cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka żołądka
SMMC-7731	ang. <i>human liver cancer cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego raka wątroby
SNU449	ang. <i>human hepatocellular carcinoma cell line</i> , linia komórkowa ludzkiego pierwotnego raka wątroby
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia

6. Bibliografia

1. Stańczak J., Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2014 roku, www.stat.gov.pl.
2. Mills A. D., Nazer M. Z., Haddadin M. J., Kurth M. J., N,N-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2H-indazoles, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2687-2689.
3. Elliott E. L., Bushell S. M., Cavero M., Tolan B., Kelly T. R., Total Synthesis of Nigellicine and Nigeglanine Hydrobromide, *Org. Lett.* 2005, 7 (12), 2449-2451.
4. Gaikwad D. D., Chapolikar A. D., Devkate C. G., Warad K. D., Tayade A. P., Pawar R. P., Domb A. J., Synthesis of indazole motifs and their medicinal importance: An overview, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 90, 701-731.
5. Fischer E., Seuffert O., Ueber das Indazol, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1901, 34 (1), 795-798.
6. Minkin Y. I., Garnovskii A. D., Elguero J., Katritzky A. R., Denisko O. V., The Tautomerism of Heterocycles, Five-Membered Rings with Two or More Heteroatoms, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2000, 76, 157-323.
7. Schmidt A., Beutler A., Snovydyovych B., Recent Advances in the Chemistry of indazoles, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4073-4095.
8. Rahman A., Malik S., Cun-heng H., Clardy J., Isolation and structure determination of nigellicyne, a novel alkaloid from the seeds of *nigella sativa*, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 2759-2762.
9. Liu Y.-M., Yang J.-S., Liu Q.-H., New Alkaloid and Its Artificial Derivative with an Indazole Ring from *Nigella glandulifera*, *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52, 454-455.
10. Rahman A., Malik S., Hasan S. S., Choudhary M. I., Ni C.-Z., Clardy J., Nigellidine - a new indazole alkaloid from the seeds of *nigella sativa*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1993-1996.
11. Abu-Irmaileh B. E., Afifi F. U., Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs, *J. Ethnopharmacol.*, 2003, 89, 193-197.
12. Said O., Khali K., Folder S., Azaizeh H., Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region, *J. Ethnopharmacol.*, 2002, 83, 251-265.
13. Eddouks N., Maghrani M., Lemhadri A., Quahidi M. L., Jouad H., Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet), *J. Ethnopharmacol.*, 82, 2002, 97-103.
14. Elliott E. L., Bushell S. M., Cavero M., Tolan B., Kelly T. R., Total Synthesis of Nigellicine and Nigeglanine Hydrobromide, *Org. Lett.* 2005, 7 (12), 2449-2451.
15. Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T., Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions, applications to the synthesis of nigellicyne, *Tetrahedron* 2007, 63, 2695-2711.
16. Thangadurai A., Minu M., Wakode S., Agrawal S., Narasimhan B., Indazole: a medicinally important heterocyclic moiety, *Med. Chem. Res.* 2012, 21, 1509-1523.
17. Albert D. H., Tapang P., Magoc T. J., Pease L. J., Reuter D. R., Wei R. Q., Li J., Guo J., Bousquet P. F., Ghoreishi-Haack N. S., Wang B., Bukofzer G. T., Wang Y. C., Stavropoulos J. A., Hartandi K., Niquette A. L., Soni N., Johnson E. F., McCall J. O., Bouska J. J., Luo Y., Donawho C. K., Dai Y., Marcotte P. A., Glaser K. B., Michaelides M. R., Davidsen S. K., Preclinical activity of ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, *Mol. Cancer Ther.* 2006, 5, 995-1006.
18. Luo Y., Jiang F., Cole T. B., Hradil V. P., Reuter D., Chakravartty A., Albert D. F., Davidsen S. K., Cox B. F., McKeegan E. M., Fox G. B., A novel multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, linafinib (ABT-869), produces functional and structural changes in tumor vasculature in an orthotopic rat glioma model, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012, 69, 911-921.
19. Wilhelm S. M., Carter C., Tang L., Wilkie D., McNabola A., Rong H., Chen C., Zhang X., Vincent P., McHugh M., Cao Y., Shujath J., Gawlak S., Eveleigh D., Rowley B., Liu L., Adnane L., Lynch M., Auclair D., Taylor I., Gedrich R., Voznesensky A., Riedl B., Post L. E., Bollag G., Trail P. A., BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and recep-

- tor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis, *Cancer Res.* 2004, 64, 7099-7109.
20. Wilhelm S., Carter C., Lynch M., Lowinger T., Dumas J., Smith R. A., Schwartz B., Simantov R., Kelley S., Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5, 835-844.
 21. Chu J.-H., Zhao C.-R., Song Z.-Y., Wang R.-Q., Qin Y.-Z., Wen-Bao Li W.-B., Xian-Jun Quo X.-J., 1082-39, an analogue of sorafenib, inhibited human cancer cell growth more potently than sorafenib, *Biomed. Pharmacother.* 2014, 68, 335-341.
 22. Zhao C., Wang R., Li G. Xue X., Sun C., Qu X., Li W., Synthesis of indazole based diarylurea derivatives and their antiproliferative activity against tumor cell lines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 1989-1992.
 23. Lu Y.-Y., Wang J.-J., Zhang X.-K., Li W.-B., Guo X.-L., 1118-20, an indazole diarylurea compound, inhibits hepatocellular carcinoma HepG2 proliferation and tumour angiogenesis involving Wnt/B-catenin pathway and receptor tyrosine kinases, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 67, 1393-1405.
 24. Shan Y., Dong J., Pan X., Zhang L. Zhang J., Dong Y., Wang M., Expanding the structural diversity of Bcr-Abl inhibitors, dibenzoylpiperazin incorporated with 1H-indazol-3-amine, *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 104, 139-147.
 25. Lee J., Kim J., Hong V. S., Park J.-W., Synthesis and anti-proliferative activity evaluation of N3-acyl-N5-aryl-3,5-diaminoindazole analogues as anti-head and neck cancer agents, *DARU J. Pharm. Sci.* 2014, 22, 4-12.
 26. Song P., Chen M., Ma X., Xu L., Tao T., Yubo Zhou Y., Hu Y., Identification of novel inhibitors of Aurora A with a 3-(pyrrolopyridin-2-yl)indazole scaffold, *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 1858-1868.
 27. Abbassi N., Geffken D., Aiello C., Gangemi R. Rosano C., Viale M., Synthesis, antiproliferative and apoptotic activities of N-(6(4)-indazolyl)-benzenesulfonamide derivatives as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 57, 240-249.
 28. Abbassi N., Rakib El M., Chicha H., Bouissane L., Hannioui A., Aiello C., Gangemi R., Castagnola P., Rosano C., Viale M., Synthesis and antitumor activity of some substituted indazole derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2014, 347, 423-431.
 29. Borst D. L., Arruda L. S., MacLean E., Pithavala Y. K., James E. Morgado J. E., Common questions regarding clinical use of axitinib in advanced renal cell carcinoma, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2014, 71, 1092-1096.
 30. Chen Y., Tortorici M. A., Garrett M., Hee B., Klamerus K. J., Pithavala Y. K., Clinical pharmacology of Axitinib, *Clin. Pharmacokinet.* 2013, 52, 713-725.
 31. Pemovska T., Johnson E., Kontro M., Rapasky G. A., Chen J., Wells P., Cronin C. N., McTigue M., Kallioniemi O., Porkka K., Murray B. W., Wennerberg K., Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1 (T316l) with a distinct binding conformation, *Nature* 2015, 519, 102-115.
 32. Floridi A., Paggi M. G., Marcante M. L., Silvestrini B., Caputo A., De Martino C. J. Lonidamine, a selective inhibitor of aerobic glycolysis of murine tumor cell, *Natl. Cancer. Inst.* 1981, 66, 497-499.
 33. Pelicano H., Martin D. S., Xu R.-H., Huang P., Glycolysis inhibition for anticancer treatment, *Oncogene* 2006, 25, 4633-4646.
 34. Di Cosimo S., Ferretti G., Papaldo P., Carlini P., Fabi A., Cognetti F., Lonidamine: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of solid tumors, *Drugs Today Barc.* 2003, 39, 157-174.
 35. De Lena M., Lorusso V., Latorre A., Fanizza G., Gargano G., Caporusso L., Guida M., Catino A., Crucitta E., Sambiasi D., Mazzei A., Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study, *Eur. J. Cancer* 2001, 37, 364-368.
 36. Laufer R., Forrest B., Li S.-W., Liu Y., Sampson P., Edwards L., Lang Y., Awrey D. E., Mao G., Plotnikova O., Leung G., Hodgson R., Beletskaya I., Mason J. M., Luo X., Xin Wei, Yao Y., Feher M., Ban F., Reza Kiarash R., Green E., Mak T. W., Pan G., Pauls H. W., The discovery of PLK4 inhibitors: (E) 3-((1H-indazol-6-yl)methylene)indolin-2-ones as novel antiproliferative agents, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 6069-6087.
 37. Sampson P. B., Liu Y., Patel N. K., Feher M., Forrest B., Li S.-W., Edwards L., Laufer R., Lang Y., Ban F., Awrey D. E., Mao G., Plotnikova O., Leung G., Hodgson R., Mason J. M., Luo X., Green E., Qiu W., Chirgadze N. Y., Mak T. W., Pan G., Pauls H. W., The discovery of polo-like kinase 4 inhibitors, design and optimization of spiro[cyclopropane-1,3'[3H]indol]-2'(1'H)-ones as orally bioavailable antitumor agents, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 130-146.
 38. Sampson P. B., Liu Y., Forrest B., Cumming G., Li S.-W., Patel N. K., Edwards L., Laufer R., Feher M., Ban F., Awrey D. E., Mao G., Plotnikova O., Hodgson R., Beletskaya I., Mason J. M., Luo X., Nadeem V., Wei X., Kiarash R., Madeira B., Huang P., Mak T. W., Pan G., Pauls H. W., The discovery of polo-like kinase 4 inhibitors: identification of (1R,2S)-2-(3-((E)-4-(((cis)-2,6-dimethylmorpholino)methyl)styryl)-1H-indazol-6-yl)-5'-methoxyspiro[cyclopropane-1,3'-indolin]-2'-one (CFI-400945) as a potent orally active antitumor agent, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 147-169.
 39. Li S.-W., Liu Y., Sampson P. B. Patel N. K., Forrest B. T., Edwards L., Laufer R., Feher M., Ban F., Awrey D. E., Hodgson R., Beletskaya I., Mao G., Mason J. M., Wei X., Luo X., Kiarash R., Green E., Mak T. W., Pan G., Pauls H. W., Design and optimization of (3-aryl-1H-indazol-6-yl)spiro [cyclopropane-1,30 -indolin]-2' -ones as potent PLK4 inhibitors with oral antitumor efficacy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 4625-4630.
 40. Ye L., Ou X., Tian Y., Yu B., Luo Y., Feng B., Lin H., Zhang J., Wu S., Eur. Indazoles as potential c-met inhibitors: design, synthesis and molecular docking studies, *J. Med. Chem.* 2013, 65 112-118.
 41. Lai A., Mehmet M., Govek S., Nagasawa J., Bonnefous C., Julien J., Douglas K., Sensintaffar J., Lu N., Lee K., Aparicio A., Kaufman J., Qian J., Shao G., Prudente R., Moon M. J., Joseph J. D., Darimont B., Brigham D., Grillot K., Heyman R., Rix P. J., Hager J. H., Smith N. D., Identification of GDC-0810 (ARN-810), an orally bioavailable selective estrogen receptor degrader (SERD) that demonstrates robust activity in tamoxifen-resistant breast cancer xenografts, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 4888-4904.
 42. Govek S.P., Nagasawa J. Y., Douglas K. L., Lai A. G., Kahraman M., Bonnefous C., Aparicio A. M., Darimont B. D., Grillot K. L., Joseph J. D., Kaufman J. A., Lee K.-J., Lu N., Moon M. J., Prudente R. Y., Sensintaffar J., Rix P. J., Hager J. H., Smith N. D., Optimization of an indazole series of selective estrogen receptor degraders: tumor regression in a tamoxifen-resistant breast cancer xenograft, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 5163-5167.