

Leki benzofuranowe

Benzofuran drugs

Elżbieta Hejchman¹, Kinga Ostrowska¹, Dawid Grzeszczuk², Natalia Kruk²

¹ Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Koło Naukowe „Molekuła” przy Zakładzie Chemii Organicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Benzofurany wykazują istotną z punktu widzenia lekarza i farmaceuty aktywność biologiczną. Wiele z nich wykazuje działanie przeciwartymiczne oraz bakterio- i grzybobójcze. Z tego względu pochodne benzofuranów są wykorzystywane do produkcji różnorodnych leków. Prowadzone są również badania pod kątem nowych aktywności i potencjalnych zastosowań tej grupy związków. Niniejsza praca zawiera przegląd leków zawierających układ benzofuranu. (*Farm Współ* 2013; 6: 1-8)

Słowa kluczowe: benzofuran, lek benzofuranowy, aktywność biologiczna

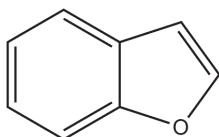
Summary

Benzofurans show important pharmacological activities ranging from antiarrhythmic to antifungal/antibacterial properties. Due to these properties benzofurans and its derivatives are used as medicines. The research of new activities and potential applications of these compounds is of interest to the pharmaceutical community. This manuscript provides an overview of drugs derived from benzofuran system. (*Farm Współ* 2013; 6: 1-8)

Keywords: benzofuran, benzofuran drug, biological activity

Wstęp

Benzo[b]furan (rycina 1) jest jednym ze składników smoły węglowej, produktem ubocznym koksowania. Po raz pierwszy został wyizolowany w 1890 roku przez Kraemera i Spikera [1].



Rycina 1. Benzo[b]furan

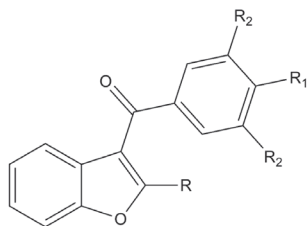
Figure 1. Benzo[b]furan

Układ benzo[b]furanu, dla uproszczenia dalej nazywany benzofuranem, wchodzi w skład wielu

związków pochodzenia naturalnego, wykazujących aktywność biologiczną. Od wieków zioła zawierające benzofurany były używane w medycynie ludowej. Pochodne benzofuranów można znaleźć np. w korzeniu sadzka konopiastego – *Radix Eupatorii cannabini* (leczenie kolki żółciowej, zastojów żółci, zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz obrzęku wątroby). Odwar z korzeni działa rozkurczowo, żółciopędnie i przeciwzapalnie. W medycynie ludowej napar z ziela jest stosowany w leczeniu schorzeń wątroby i pęcherzyka żółciowego. W tradycyjnej medycynie chińskiej znajduje zastosowanie sadziec japoński – *Eupatorium japonicum Thunberg*, działający na śledzionę, żołądek i płuca [1]. Obecnie benzofurany są stosowane jako insektycydy, środki przeciw pasożytnicze, herbicydy i repellenty odstraszające insekty. Jednak z punktu widzenia farmaceuty o wiele ważniejsza jest aktyw-

ność benzofuranów względem organizmu ludzkiego. W lecznictwie benzofurany mają zastosowanie jako leki przeciwartymiczne oraz środki bakterio- i grzybobójcze. Ze względu na szeroki zakres działania farmakologicznego i możliwości modyfikacji struktury, pochodne benzofuranów stanowią obiecującą podstawę do poszukiwania nowych terapeutyków.

Leki benzofuranowe



1. R=Bu, R ₁ =OCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ , R ₂ =I	AMIODARON
2. R=Et, R ₁ =OH, R ₂ =Br	BENZOBROMARON
3. R=Et, R ₁ =OH, R ₂ =H	BENZARON
4. R=Et, R ₁ =OH, R ₂ =I	BENZIODARON

Rycina 2. Amiodaron, benzobromaron, benzaron, benziodaron

Figure 2. Amiodarone, benzobromarone, benzarone, benziodaron

❖ Amiodaron

Amiodaron (rycina 2) został początkowo wprowadzony do lecznictwa jako lek rozszerzający naczynia krwionośne w dusznicy bolesnej. Został jednak wycofany w 1967 roku z powodu zaobserwowanych niekorzystnych efektów, takich jak żółtobrazowe złogi w rogówce, odbarwienie skóry pod wpływem promieni słonecznych, niedoczynność gruczołu tarczowego.

W roku 1974 odkryto, że amiodaron działa skutecznie w leczeniu rzadko spotykanego typu arytmii – syndromu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW) i zaczęto go stosować jako lek o tym specyficznym działaniu [3]. Obecnie amiodaron jest dodatkowo przedstawiany w piśmiennictwie naukowym jako związek wykazujący aktywność przeciwgrzybiczą [4].

Amiodaron jest lekiem przeciwartymicznym klasy III, przedłużającym czas trwania potencjału czynnościowego i wydłużającym czas refrakcji mięśnia

sercowego. Jego działanie przeciwartymiczne pojawia się dopiero po kilku dniach od zażycia i utrzymuje się długo. Jest to lek, który dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Biotransformacja amiodaronu polega na *N*-deetylacji jednej z grup etylowych i usunięciu atomów jodu z pierścienia aromatycznego. Powstają wtedy w organizmie większe ilości jonów jodkowych, które hamują przemianę tyroksyny do trijodotyroniny, co z kolei prowadzi do zaburzeń funkcjonowania tarczycy. Z tego względu amiodaron stosuje się jedynie w przypadku opornych arytmii komorowych i nadkomorowych [5]. Amiodaron stosowany jest także w zaburzeniach rytmu serca w przebiegu WPW, migotaniu i trzepotaniu przedsionków, napadów arytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowym oraz migotaniu komór u dzieci do 18 roku życia. W lekach występuje także w postaci chlorowodoru.

W Polsce dopuszczono do obrotu następujące preparaty zawierające amiodaron: Opacorden (Polpharma), Amiokordin (Krka), Cordarone (Sanofi - Aventis France).

❖ Benzaron

Benzaron (rycina 2) jest związkiem chroniącym i wzmacniającym naczynia krwionośne [6]. Jest wykorzystywany w leczeniu zaburzeń krążenia obwodowego, takich jak przewlekła niewydolność żylna, żylaki kończyn dolnych czy hemoroidy. W roku 1992 leki zawierające benzaron (nazwy handlowe Fragivix i Vasoc) [7] zostały wycofane z lecznictwa w Niemczech, kiedy stwierdzono, że benzaron powoduje chroniczne aktywne zapalenie wątroby.

W Polsce nie jest dopuszczony do obrotu.

Na zagranicznych rynkach lekowych funkcjonuje pod nazwami handlowymi m.in.: Fragivix (Sanofi-Aventis, Sanol), Vasoc (Lindopharm), Venagil (Logifarm), Benzarona, Benzarone, Fagivil. Leki genericzne (rynek tajwański): Benzarone, Benzarone Yung Sine, Hemobend, Iejyh hao, Vasoc, Venagil Zu-U.

❖ Benziodaron

Benziodaron (rycina 2) był początkowo stosowany w Europie jako lek rozszerzający naczynia wieńcowe i zwiększający przepływ krwi. Jednak dalsze badania wykazały, że jest on także dobrym lekiem zwiększającym wydzielenie kwasu moczowego. W niektórych krajach został on wycofany z lecznictwa z powodu działania niepożądanego – występowania żółtaczk u osób przyjmujących ten lek [8].

W Polsce nie jest dopuszczony do obrotu. Na zagranicznych rynkach lekowych funkcjonuje pod nazwami handlowymi m.in.: Amplivix, Cardivix, Carofam, Corofam, Dilacoron, Flanicone.

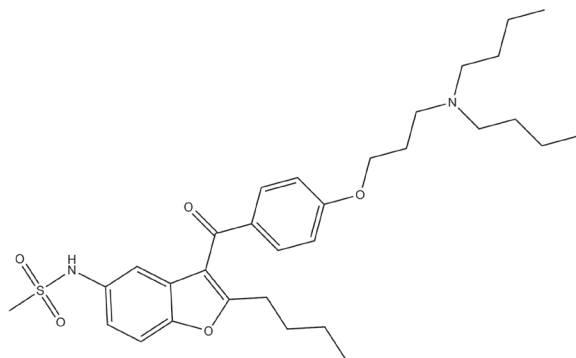
❖ **Benzbromaron**

Benzbromaron (rycina 2) jest bromowanym analogiem benzydaronu, stosowanym w terapii przewlekłej dny moczanowej w celu zapobiegania napadom choroby. Obniża poziom kwasu moczowego we krwi poprzez zwiększenie jego wydalania. Związek ten hamuje wchłanianie zwrotne kwasu moczowego w kanalikule bliższym oraz hamuje syntezę puryn. Ponadto wykazuje działanie spazmolityczne [9]. Można go stosować u chorych, u których dobowe wydalanie kwasu moczowego jest normalne lub obniżone, jednak nie może być zażywany przy współistniejącej kamicy moczanowej. Przy stosowaniu leków z tej grupy zalecana jest alkalizacja moczu oraz zwiększona podaż płynów [10].

W Polsce dopuszczono do obrotu następujące preparaty zawierające benzbromaron (w ramach importu docelowego): Desuric (Sanofi Winthrop), Normurat (Grünenthal GmbH) - Niemcy, Hipuric.

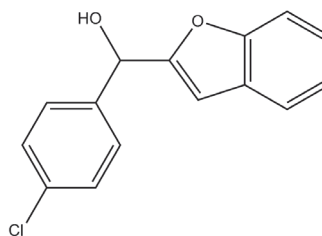
❖ **Dronedaron**

Dronedaron (rycina 3) to pochodna benzofuranowa o działaniu przeciwarrytmicznym, wprowadzona do lecznictwa w roku 2009.



Rycina 3. Dronedaron
Figure 3. Dronedaron

Mechanizm działania tego związku jest związany głównie z blokowaniem kanałów jonowych potasowych, co powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego serca i okresu refrakcji.



Rycina 4. Cloridarol
Figure 4. Cloridarol

Zmniejsza ryzyko hospitalizacji sercowo-naczyniowej (CV) u pacjentów z przebyłym lub trwającym obecnie, nieutrwalonym migotaniem przedsionków oraz zapobiega nawrotom migotania przedsionków lub zwolnieniu rytmu komorowego [11].

Dzięki modyfikacji budowy chemicznej, w tym usunięciu z cząsteczki atomów jodu, jest on pozbawiony niekorzystnego wpływu na gruczoł tarczowy i tkankę płucną. W odniesieniu do pacjentów z migotaniem przedsionków udowodniono skuteczność dronedaronu w przywracaniu rytmu zatokowego i kontroli częstości akcji komór w czasie nawrotu arytmii.

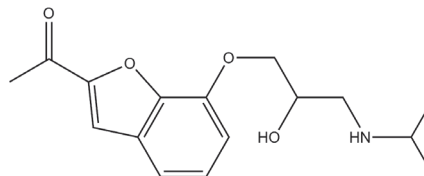
Na polskim rynku farmaceutycznym lek jest dostępny w postaci chlorowodorku pod nazwą Multaq (Sanofi-Aventis) [12].

❖ **Cloridarol (clobenfurol)**

Jest lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne, niezarejestrowanym w Polsce [13].

Na zagranicznych rynkach lekowych funkcjonuje pod nazwami handlowymi m.in.: Clobenfurol, Menacor (Menarini - Włochy), Menoxicor (Guidotti - Spain) [14].

❖ **Befunolol**



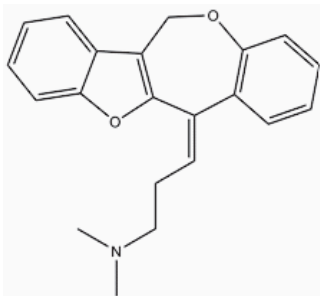
Rycina 5. Befunolol
Figure 5. Befunolol

Befunolol (rycina 5) jest β -blokerem używanym w leczeniu jaskry. Będąc antagonistą receptora β -adrenergicznego, wykazuje działanie hipotensyjne

[15]. Związek ten występuje w dwóch odmianach izomerycznych, przy czym odmiana S (-) jest około 300 razy bardziej aktywna od odmiany R (+).

W Polsce nie jest dopuszczony do obrotu. Na zagranicznych rynkach lekowych funkcjonuje pod nazwami handlowymi m.in.: Benfuran (Kaken), Bentos (Kaken), Glauconex (Alcon), Eifel (Alapis Pharma, Greece).

❖ Oksetoron



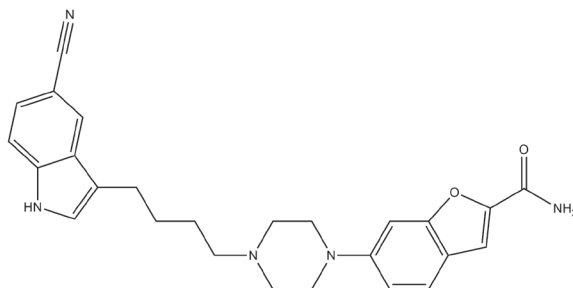
Rycina 6. Oksetoron

Figure 6. Oxetorone

Oksetoron (rycina 6) jest pochodną benzofuranu o działaniu przeciwhistaminowym, przeciwanafilaktycznym, przeciwwymiotnym i przeciwbólowym oraz słabym działaniu neuroleptycznym. Zwiększa mózgowy przepływ krwi, co czyni go skutecznym lekiem przeciwmigrenowym, jednak może upośledzać zdolność reagowania. Stosuje się go głównie w bólach głowy pochodzenia naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem migreny nieopóźnionej zwiastunami, migreny z zaburzeniami widzenia czy migreny w okresie okołomiesiączkowym [16]. Znajduje zastosowanie również w zespole Hortona, klasterowym bólu głowy, bólach psychogennych oraz neuralgiach.

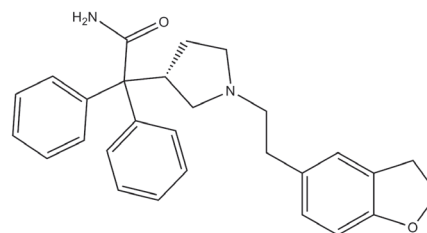
W Polsce został wycofany ze względu na skutki uboczne. Na zagranicznych rynkach lekowych funkcjonuje pod nazwami handlowymi, m.in.: Nocertone (Sanofi Winthrop GmbH, Niemcy i Enzypharm - Holandia).

❖ Vilazodon



Rycina 7. Vilazodon

Figure 7. Vilazodone



Rycina 8. Daryfenacyna

Figure 8. Darifenacin

Vilazodon (rycina 7) należy do leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Jest częściowym agonistą receptora serotoniny 5-HT_{1A}, używanym w leczeniu zaburzeń afektywnych [17]. Posiada nieistotne powinowactwo do pozostałych receptorów serotoninowych, między innymi 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}.

Jako częściowy agonista receptora 5-HT_{1A}, opiera się na stosunkowo nowopoznanym mechanizmie działania, podobnym do buspironu (Buspar) i aripipazolu (Abilify). W odróżnieniu od pozostałych leków z grupy SSRI, Vilazodon nie wykazuje działań niepożądanych, takich jak zaburzenia seksualne czy zwiększenie masy ciała, które zniechęcały pacjentów do leczenia lekami z tej grupy.

W Polsce nie został dopuszczony do obrotu. W USA występuje pod nazwą Viibryd (Forest/Trovis) od stycznia 2011 roku.

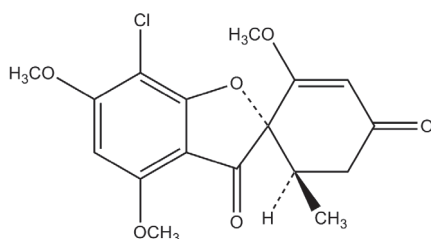
❖ Daryfenacyna

Jest to selektywny inhibitor receptorów muskarzynowych M3, stosowany w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowego. Działanie leku

u chorych z zespołem nadreaktywnego pęcherza polega na zwiększeniu jego pojemności na skutek zmniejszenia aktywności układu przywspółczulnego oraz podwyższeniu poziomu moczu wywołującego potrzebę mikcji i zmniejszeniu częstości skurczów mięśnia wypieracza moczu. Dzięki swemu działaniu lek zapobiega niechcianemu oddaniu moczu, w znacznym stopniu poprawiając komfort życia u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi pęcherza moczowego [18-20].

Lek został dopuszczony do obrotu w całej Unii Europejskiej od 22.10.2004 r pod nazwą Emselex (Novartis Europharm Limited).

❖ Gryzeofulwina



Rycina 9. Gryzeofulwina
Figure 9. Griseofulvin

Jest to naturalny antybiotyk grzybobójczy, produkt fermentacji trzech gatunków: *Penicillium griseofulvum*, *Penicillium janczewski*, *Penicillium patulum* (rycina 9). Stosuje się ją przy zakażeniach grzybiczych skóry, włosów i paznokci, wywołanych przez grzyby skórne (*Dermatophyta*) z rodzajów *Microsporon*, *Trichophyton* i *Epidermophyton*. Oprócz działania przeciwgrzybiczego, wykazuje ona również działanie przeciwzapalne. Stosowana zewnętrznie gryzeofulwina nie powoduje zahamowania wzrostu grzybów, dlatego też lek ten stosuje się doustnie [21]. Mechanizm działania polega na uszkodzeniu ściany komórkowej drobnoustrojów wskutek zahamowania syntezy chityny (z tego względu działa tylko na grzyby mające chitynę w ścianie komórkowej) oraz hamuje syntezę RNA. Nie wykazuje ponadto działania przeciw *Candida albicans*.

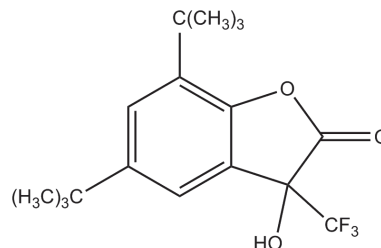
Jest stosowana wyłącznie w umiarkowanych i ciężkich postaciach dermatomikozы skóry, włosów i paznokci. Leczenie jest długotrwałe (od 30 dni do 6 miesięcy). Związek nie jest skuteczny w przypadku kandydozy skórnej i łupieżu pstrego.

W Polsce dopuszczono do obrotu następujące preparaty zawierające gryzeofulwinę: Biogrisin (Biochemie GmbH) Gricin, AWD (Arzneimittelwerk Dresden GmbH & Co.Kg - Niemcy), Griseofulvin M (Krka), Griseofulvin Forte (BiosynteZ).

Na świecie: Griseofulvine (Fagron BV – Holandia), Dufulvin, Equifulvin, Fulsovin (Wielka Brytania), Erlivin, Fulcin, Fulcivin, S-Fulvin, Crivicin, Grison-250 (V.I.P Pharma), Gris-PEG (Allergan, Inc, Irvine, CA, USA), Grifulvin V (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ USA), Fulcivin P/G (Schering-Plough Corporation), Grisactin 500 (Wyeth, Madison, New Jersey USA).

Aktywne farmakologicznie benzofurany w próbach klinicznych

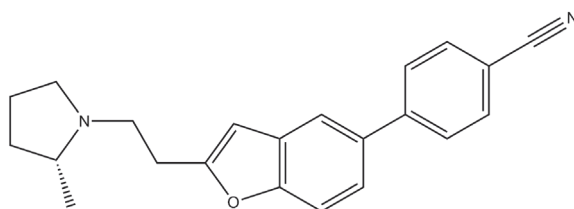
❖ Rac-BHFF (rycina 10)



Rycina 10. Rac-BHFF
Figure 10. Rac-BHFF

Jest to silny, a zarazem selektywny pozytywny efektor allosteryczny receptora GABA_B [22,23]. Wyniki badań *in vivo* dodatnich modulatorów receptora GABA_B wskazują na ich potencjał terapeutyczny w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak stany lękowe i uzależnienie od narkotyków.

❖ ABT-239

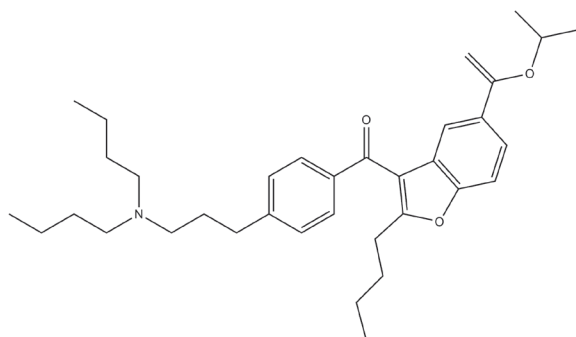


Rycina 11. ABT-239
Figure 11. ABT-239

Związek funkcjonujący pod nazwą ABT-239 (rycina 11) jest odwrotnym agonistą receptora H_3 .

Wykazuje działanie pobudzające i nootropowe, co czyni go potencjalnym lekiem stosowanym w terapii ADHD, chorobie Alzheimera i schizofrenii [24-26]. Badania na ludziach zostały przerwane ze względu na niebezpieczny wpływ leku na serce – wydłużenie odcinka QT, jednak testy na zwierzętach są nadal prowadzone.

❖ Celivaron



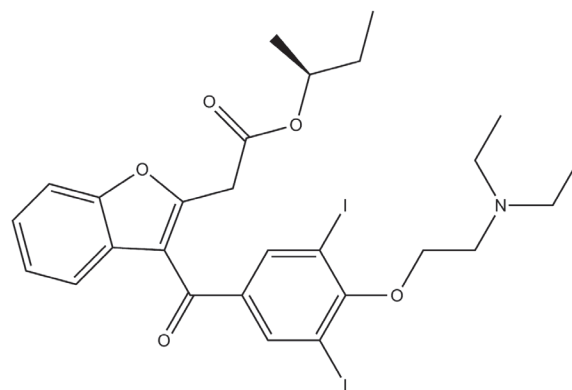
Rycina 12. Celivaron
Figure 12. Celivarone

Celivaron (rycina 12), otrzymany przez firmę Sanofi-Aventis, posiada podobne działanie do dronedaronu (rycina 3). Celivaron jest pochodną benzofuranu, strukturalnie podobną do amiodaronu – leku stosowanego w leczeniu arytmii. Ma potencjalne działanie przeciwaritmiczne, oparte na złożonym mechanizmie. Ogólnie ujmując, blokuje kanały jonowe sodowe, wapniowe typu L, wiele typów kanałów potasowych i jest inhibitorem receptora adrenergicznego β_1 , jednak szczegółowy mechanizm jego działania jest zależny od zastosowanej dawki. Dużą zaletą celivaronu jest dłuższy okres półtrwania (28-35 godzin), dzięki czemu mógłby być stosowany raz dziennie. Nie wywołuje niekorzystnego wpływu na tarczycę, ponieważ nie posiada w swojej cząsteczce jodu. We wczesnej II fazie badań na ludziach Celivaron był przyjmowany doustnie w dawkach 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg raz dziennie i skutecznie zapobiegał nawrotom trzepotania przedsionków [27-30].

Związek ten charakteryzuje się selektywnością względem przedsionków. Badania wykazały również, że utrzymuje prawidłowy zatokowy rytm serca, co odpowiada za skuteczne leczenie hipokaliemii. Jego

wielokierunkowe działanie na kanały jonowe sugeruje, że może być skuteczny w leczeniu wrodzonych form arytmii, spowodowanych mutacjami w kanałach jonowych. Oprócz działania przeciwaritmicznego, Celivaron może być skuteczny jako lek przeciwnadciśnieniowy. Jak wykazały badania [27-30], hamuje zarówno angiotensynę II, jak i nadciśnienie indukowane fenylefryną u psów. Migotanie przedsionków często występuje razem z nadciśnieniem, dlatego lek na te dwie choroby jest szczególnie pożądany. Lek jest w fazie testów, więc niebawem okaże się, czy efekt otrzymany na zwierzętach znajdzie odbicie u ludzi.

❖ Budiodaron



Rycina 13. Budiodaron
Figure 13. Budiodarone

Budiodaron (rycina 13) jest związkiem o działaniu przeciwaritmicznym.

Jest analogiem amiodaronu zawierającym w położeniu C-2 benzofuranu ugrupowanie octanu sec-butyli. Ten łańcuch boczny powoduje, że budiodaron ma krótszy biologiczny okres półtrwania w organizmie (7 godzin) niż macierzysty amiodaron (35–68 dni). Pozwala to na szybsze rozpoczęcie działania i metabolizmu, przy ciągłym zachowaniu podobnej aktywności elektrofizjologicznej. Szybszy metabolizm budiodaronu pozwala na ograniczenie szkodliwego działania niepożądanego, co bezpośrednio wpływa na obniżony poziom jego toksyczności w porównaniu z amiodaronem. Budiodaron jest podawany w postaci soli kwasu winowego.

Istnieją również dowody na wydłużone działanie budiodaronu na mięsień sercowy przez kilka dni po odstawieniu. Wyniki uzyskane w tym okresie były różne od tych sprzed rozpoczęcia terapii. Sugeruje

to, że budiodaron może wzmacniać przebudowę przedsi-
onków, usprawniając funkcjonowanie uszkodzonych
kanałów jonowych – przyczyny migotania przedsi-
onków [31-33].

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Kinga Ostrowska
Zakład Chemii Organicznej, Wydział
Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 572 06 60
✉ kostrowska@wum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kraemer G, Spilker A. Ueber das Cumaron im Steinkohlentheer. Chem Ber 1890;23:78-83.
2. Hensel A, Maas M, Sendker J, et al. *Eupatorium perfoliatum* L.: Phytochemistry, traditional use and current applications. J Ethnopharmacol 2011;138(3):641-51.
3. Bourgerly G, Dostert L, Lacour A, et al. Synthesis and antiarrhythmic activity of new benzofuran derivatives. J Med Chem 1981;24: 159-67.
4. Courchesne WE, Tunc M, Liao S. Amiodarone induces stress responses and calcium flux mediated by the cell wall in *Saccharomyces cerevisiae*. Can J Microbiol 2009;5(3):288-303.
5. Roden DM. Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: Implications for amiodarone use. Am J Cardiol 1999;84:29R-36R.
6. Chaillet F, Barchewi G, Charlier R, et al. [Studies on substances in the benzofuran group. 43. Angiotrophic, anti-inflammatory and fibrinolytic properties of benzarone]. Arzneimittelforschung: 1970;20(3):358-63.
7. <http://www.igenericdrugs.com/?s=Fraxiparin> (stan z 10.05.2013).
8. Bourgerly G, Dostert L, Lacour A, et al. Synthesis and anti-arrhythmic activity of new benzofuran derivatives. J Med Chem 1981;24: 159-67.
9. www.reumatologia24.pl (stan z 10.05.2013).
10. Kowalski M. Farmakoterapia chorób reumatycznych. Służba Zdrowia 2001;1-2:2996-7.
11. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, et al. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. Int J Kardiol 2013;165(2):229-36.
12. products.sanofi.us/multaq/multaq.pdf (stan z 10.05.2013).
13. Eschaliel A, Payard M. Hemodynamic effects of a benzopyrone analog of cloridarol. IRCS medical science. Biochemistry 1981;9(6): 487-487.
14. <http://www.mimsonline.com/USA/drug/info/cloridarol/cloridarol?type=brief&mtype=generic> (stan z 10.05.2013).
15. Masumoto S, Inoue H, Maruyama Y. Beta-adrenergic blocking and anti-arrhythmic activities of metabolites of befunolol hydrochloride. Folia Pharmacologica Japonica 1979;75(5):517-25.
16. Christiani K. Prophylactic therapy of migraine with oxetorone fumarate (nocertone). Medizinische Welt 1978;29(33):1293-5.
17. Choi E, Zmarlicka M, Egret MJ. Vilazodone: A novel antidepressant. Am J Health-Syst Ph 2012;69(18):1551-7.
18. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. Expert Opin Pharmacother 2007;4(8):511-23.
19. Steers WD. Darifenacin: Pharmacology and clinical usage. Urol Clin North Am 2006;4(33):475-82.
20. Abrams P, Kelleher C, Huels J, et al. *Clinical relevance of health-related quality of life outcomes with darifenacin*. BJU Int 2008;2(102): 208-13.
21. Bell-Syer SEM, Khan SM, Torgerson DJ. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. Cochrane Database Syst Rev 2012 Oct 17;10:CD003584. doi: 10.1002/14651858.CD003584.pub2.
22. Malherbe P, Masciadri R, Norcross RD, et al. Characterization of (R,S)-5,7-di-tert-butyl-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-3H-benzofuran-2-one as a positive allosteric modulator of GABA(B) receptors. Br J Pharmacol 2008;154:797-811.
23. Koek W, France CP, Cheng KJ, et al. Effects of the GABA(B) Receptor-Positive Modulators CGP7930 and rac-BHFF in Baclofen and gamma-Hydroxybutyrate-Discriminating Pigeons. J Pharmacol Exp Ther 2012;342(2):369-76.

24. Fox GB, Esbenshade TA, Pan JB, et al. Pharmacological properties of ABT-239 [4-(2-{2-[(2R)-2-Methylpyrrolidinyl]ethyl}-benzofuran-5-yl)benzotrile]: II. Neurophysiological characterization and broad preclinical efficacy in cognition and schizophrenia of a potent and selective histamine H₃ receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313(1):176-90.
25. Cowart M, Faghhi R, Curtis MP, et al. 4-(2-[2-(2R)-methylpyrrolidin-1-yl]ethyl)benzofuran-5-yl)benzotrile and related 2-aminoethylbenzofuran H₃ receptor antagonists potently enhance cognition and attention. *J Med Chem* 2005;48(1):38-55.
26. Le S, Gruner JA, Mathiasen JR, et al. Correlation between *ex vivo* receptor occupancy and wake-promoting activity of selective H₃ receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325(3):902-9.
27. Hancock AA. The challenge of drug discovery of a GPCR target: analysis of preclinical pharmacology of histamine H₃ antagonists/inverse agonists. *Biochem Pharmacol* 2006;71(8):1103-13.
28. Gauthier P, Serre M, Cosnier-Pucheu S, et al. In vivo and in vitro antiarrhythmic effects of SSR149744C in animal models of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:125-35.
29. Kowey PR, Aliot EM, Capucci A, et al. Placebo-controlled double-blind dose-ranging study of the efficacy and safety of SSR149744c in patients with recent atrial fibrillation/flutter. *Heart Rhythm* 2007;4:S72.
30. Sanofi-Aventis. Double blind placebo controlled dose ranging study of the efficacy and safety of SSR149744c 300 or 600 mg for the conversion of atrial fibrillation / flutter (CORYFEE). ClinicalTrials.gov identifier NCT00232310. Retrieved February 2, 2011 from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00232310>
31. Sanofi-Aventis. Dose ranging study of celivarone with amiodarone as calibrator for the prevention of implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions or death (ALPHEE). ClinicalTrials.gov identifier NCT00993382 from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00993382> (stan z 10.05.2013).
32. Zhao HP, Jiang HM, Xiang BR. Discontinued drugs in 2011: Cardiovascular drugs. *Expert Opin Inv Drug* 2012;21(10):1449-62.
33. Milner PG, Ellis DJ, Canafax D, et al. Mean duration of AF episodes in the PASCAL (Paroxysmal atrial fibrillation study with continuous atrial fibrillation logging) study are reduced by treatment with higher doses of budiiodarone. *Eur Heart J* 2012;33(1): 363-4.