

**SYNTEZY WYBRANYCH LEKÓW POCHODNYCH
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU**

**SYNTHESIS OF SELECTED DRUGS
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

Anna Nowicka, Wanda Paulina Nawrocka

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@am.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy leków przeciworobaczych
2. Syntezy leków przeciwhistaminowych
3. Syntezy leków przeciwwirusowych
4. Syntezy leków przeciwgrzybiczych
5. Syntezy leków przeciwnowotworowych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

ABSTRACT

2-Amino-1*H*-benzimidazole fragment occurs in broad spectrum of drugs with anticancer, antiviral, antifungal, anthelmintic and antihistamine properties. There are 30 drugs, 2-amino-1*H*-benzimidazole derivatives, registered in the world.

Mebendazole, Albendazole and another derivatives are antihelmintic drugs which are believed to work by selectively inhibiting the synthesis of microtubules in parasitic worms, and by destroying extant cytoplasmic microtubules in their intestinal [9, 12, 14].

Astemizole was a second-generation antihistamine drug that has a long duration of action. It has been withdrawn from the market in most countries because of rare but potentially fatal side effects [19]. Mizolastine is non-sedating antihistamine drug [21]. It blocks H1 receptors and doesn't prevent the actual release of histamine from mast cells, but just prevents it binding to receptors.

Enviroksim and its isomer Zinviroksim and Enviraden are antiviral drugs [26, 27]. They inhibit multiplication of 15 different serotypes of rhinovirus.

Benomyl is a systemic fungicide that is selectively toxic to microorganisms [29]. Benomyl binds to microtubules, interfering with cell functions, such as meiosis and intracellular transportation. Carbendazim is a widely used, broad-spectrum fungicide and a metabolite of Benomyl [29]. It's also shown an anticancer activity.

Oncodazole shows antifungal, antineoplastic and antihelmintic activities, which exerts its effect in cells by binding to tubulin and interfering with the polymerization of microtubules [33].

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

RNA	- kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
DNA	- kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DME	- dimetoksyetan (ang. <i>dimethoxyethane</i>)
PTSA	- kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy (ang. <i>p-toluenesulfonic acid</i>)

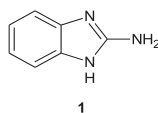
WPROWADZENIE

Pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu są od wielu lat stosowane w lecznictwie i nadal syntezowane w wielu ośrodkach badawczych. Obecność w cząsteczce 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**) (Rys. 1) ugrupowania guanidynowego stwarza możliwość syntezy zarówno podstawionych jak i policyklicznych związków. Z analizy struktur stosowanych leków wynika, że są to głównie pochodne podstawione w pozycjach: 1, 2, 5 lub 6.

W naszym zespole od kilku lat prowadzimy syntezy pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), podstawionych i policyklicznych, o potencjalnej aktywności biologicznej: immunotropowej oraz antyproliferacyjnej *in vitro* [1–4].

W poprzednich pracach przeglądowych zaprezentowano aktywne biologicznie, nowe pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu [5, 6] oraz wybrane metody syntezy układu 2-amino-1*H*-benzimidazolu [7].

W tej pracy zostaną przedstawione syntezy wybranych leków, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), wykazujących różnorodną aktywność biologiczną. Większość syntez jest przedmiotem patentów. Leki te stosowane m.in. w leczeniu robaczyc, zakażeń grzybiczych, wirusowych, a także jako leki przeciwhistaminowe oraz przeciwnowotworowe.



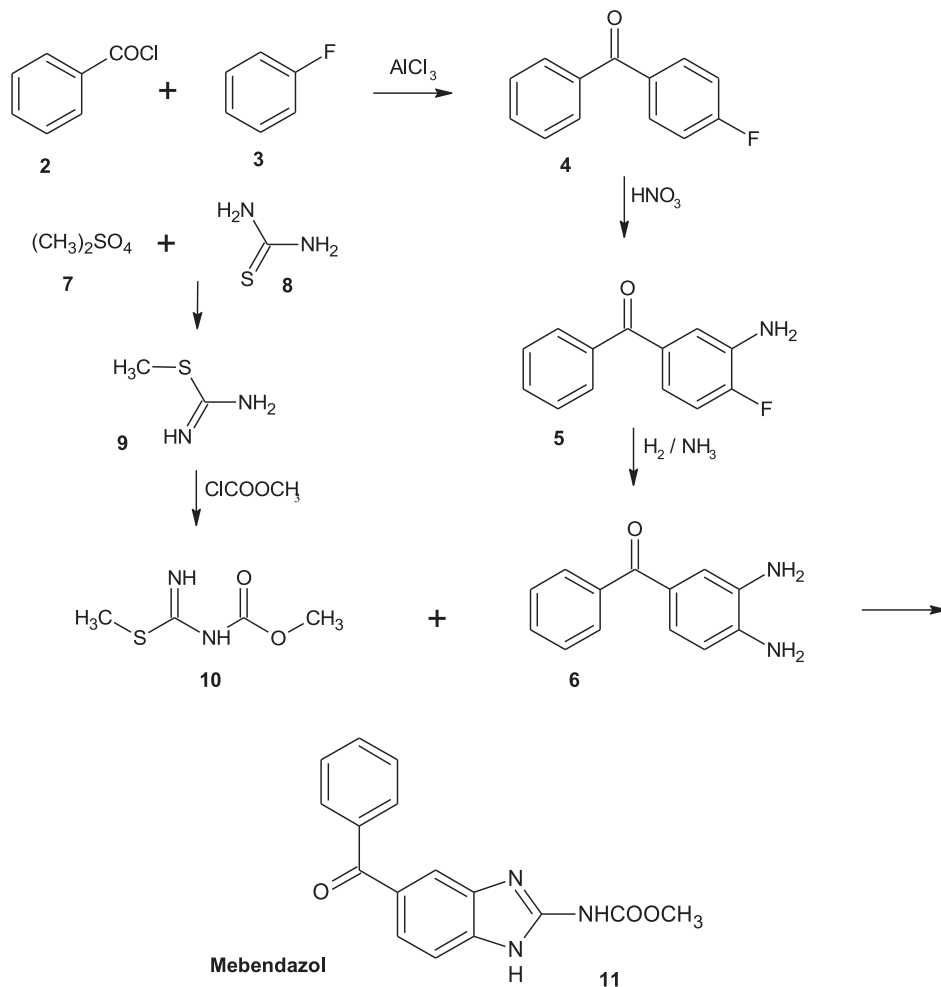
Rysunek 1
Figure 1

1. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWRÓBACZYCH

Zakażenia pasożytami stanowią ogromny problem zdrowotny, nie tylko w krajach Azji Południowo-Wschodniej, ale również w krajach wysoko rozwiniętych. Wśród zarejestrowanych leków przeciwpasożytniczych można znaleźć również pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**). **Vermox (Mebendazol)** jest lekiem z wyboru stosowanym w zakażeniach owsikiem, glistą ludzką, tęgoryjcem amerykańskim, tęgoryjcem dwunastnicy, włosogłówką i węgorzkiem jelitowym [8]. Mechanizm jego działania polega na zahamowaniu transportu pęcherzyków sekrecyjnych, prowadzącym do zaniku mikrotubul w komórkach jelita robaków. Dodatkowo nieodwracalnie blokuje pobieranie glukozy przez niczenie i wydzielanie acetylocholinoesterazy. Jest szczególnie zalecany w leczeniu podwójnego czy potrójnego zakażenia.

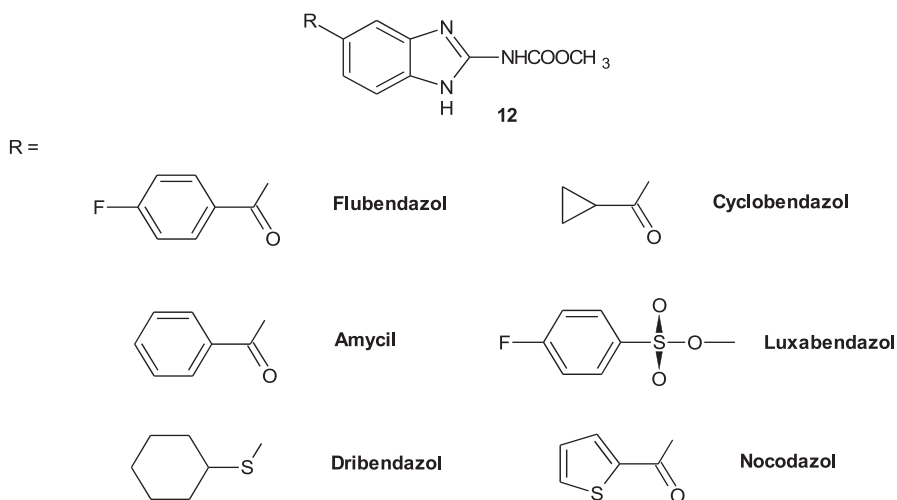
Synteza **Vermoxu** – (2-metoksykarbonyloamino-5-benzoilo-1*H*-benzimidazolu) (**11**), przedstawiona na Schemacie 1, jest przedmiotem dwóch patentów [9, 10]. Otrzymuje się go przez kondensację 5-benzoilo-1,2-diaminobenzenu (**6**),

uzyskiwanego z fluorobenzenu (**3**), kolejno w reakcji acylowania metodą Fridela-Craftsa chlorkiem benzoilu, nitrowania, amonolizy i reakcji z *N*-metoksykarbonylo-*S*-metylotiomocznikiem (**10**). Ten ostatni otrzymuje się przez metylowanie tiomocznika (**8**) siarczanem dimetylu (**7**) i kondensację z chloromrówczanem metylu.



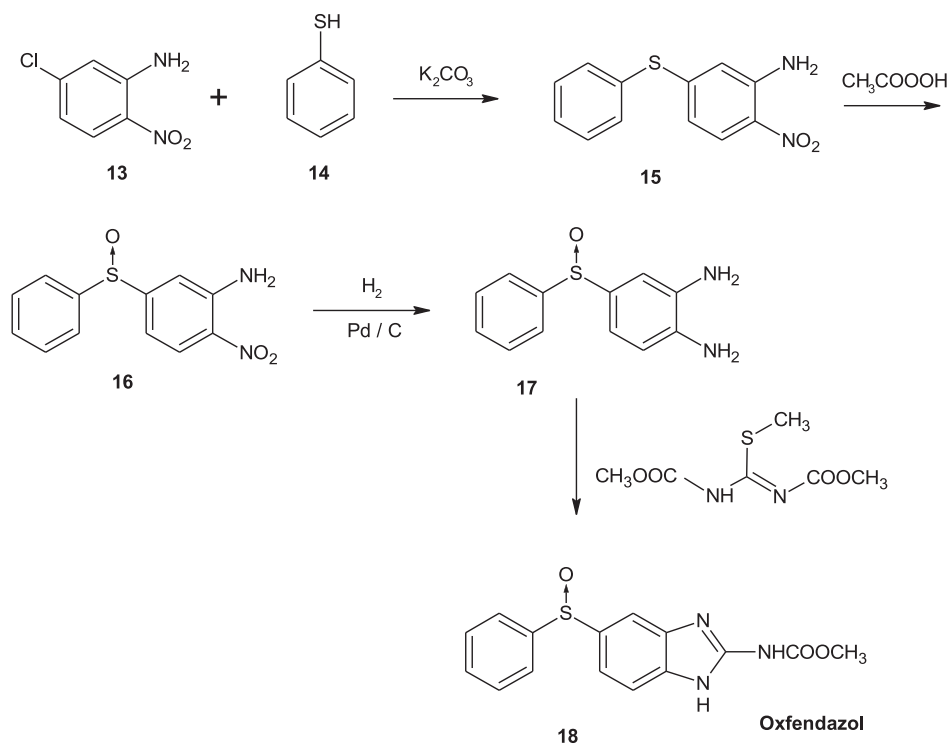
Schemat 1
Scheme 1

W lecznictwie światowym stosowane są także leki przeciworobacze o budowie analogicznej do **Mebendazolu**. Ich struktury przedstawione są wzorem ogólnym **12** (Rys. 2), leki te zawierają różne podstawniki w pozycji 5 [11].



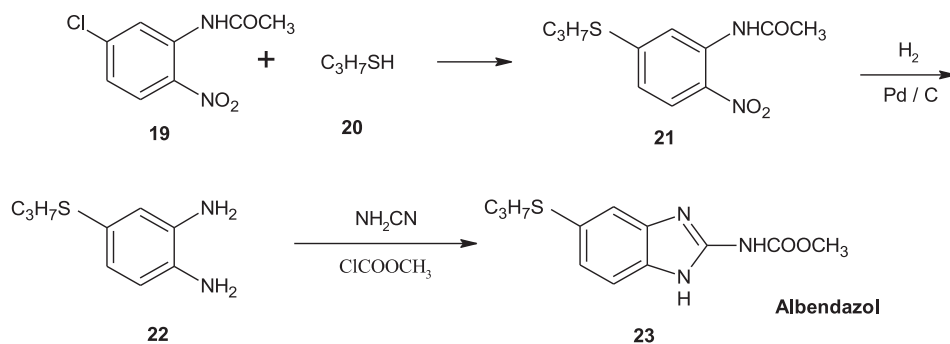
Rysunek 2
Figure 2

Poniżej zaprezentowano syntezę **Oxfendazolu** – (5-fenylosulfinylo-1*H*-benzimidazo-2-ilo)-karbaminian metylu (**18**) – leku przeciworobaczego stosowanego w Niemczech, Hiszpanii czy we Francji. Otrzymano go w wyniku substytucji 2-amino-4-chloronitrobenzenu (**13**) z tiofenolem (**14**) w obecności węgla potasu uzyskując 2-amino-4-fenylosulfurylonitrobenzen (**15**). Utlenianie związku **15** kwasem nadodctowym dało sulfotlenek **16**. Jego selektywna redukcja doprowadziła do powstania diaminy **17**, która w reakcji z 1,3-bis-(metoksykarbonylo)-*S*-metyloizotiomocznikiem [12, 13] utworzyła **Oxfendazol** (**18**) (Schemat 2).

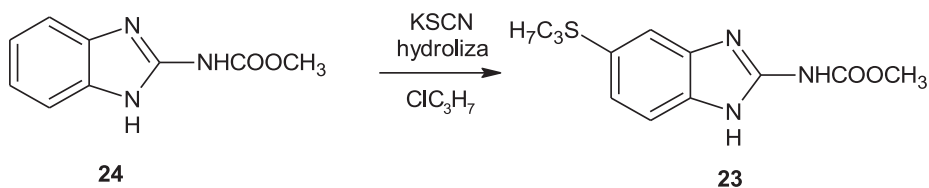


Schemat 2
Scheme 2

Środkiem przeciwoznaczym, stosowanym w leczeniu w Polsce jest **Albendazol** – 2-metoksykarbonyloamino-5-propyltio-benzimidazol (**23**) [14]. Stwierdzono również, że wykazuje on aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka wątroby [14a]. Substratem do jego syntezy jest 3-chloro-6-nitroacetanilid (**19**), który w reakcji z propanotiolem (**20**) utworzył 3-propyltio-6-nitroacetanilid (**21**). Redukcja grupy nitrowej dała 4-(propyltio)-o-fenylenodiaminę (**22**), która w reakcji z cyjanamidem i chloromrówcianem metylu utworzyła **Albendazol** (**23**) (Schemat 3).



W alternatywnej metodzie otrzymywania **Albendazolu** opisaney w chińskim patencie [15] (Schemat 4), substratem do syntezy był **Karbendazym** (24) – lek przeciwgrzybiczy i przeciwnowotworowy.



2. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH

Histamina jest aminą biogenną, pochodną imidazolu, której działanie uwiadcza się zarówno w procesach fizjologicznych jak i w stanach patologicznych, takich jak: zapalenie, alergia, wstrząs anafilaktyczny, stres czy uszkodzenie tkanek. Jej działanie jest wynikiem interakcji z receptorami histaminowymi: H1, H2, H3 i H4, manifestującymi się różnorodnymi efektami biologicznymi [16]. Z medycznego punktu widzenia najistotniejsze są oddziaływania histaminy z receptorami H1 i H2, których pobudzenie w stanach patologicznych determinuje negatywne objawy związane z chorobami alergicznymi i nadkwasotą.

Wyróżniamy leki przeciwhistaminowe I i II generacji:

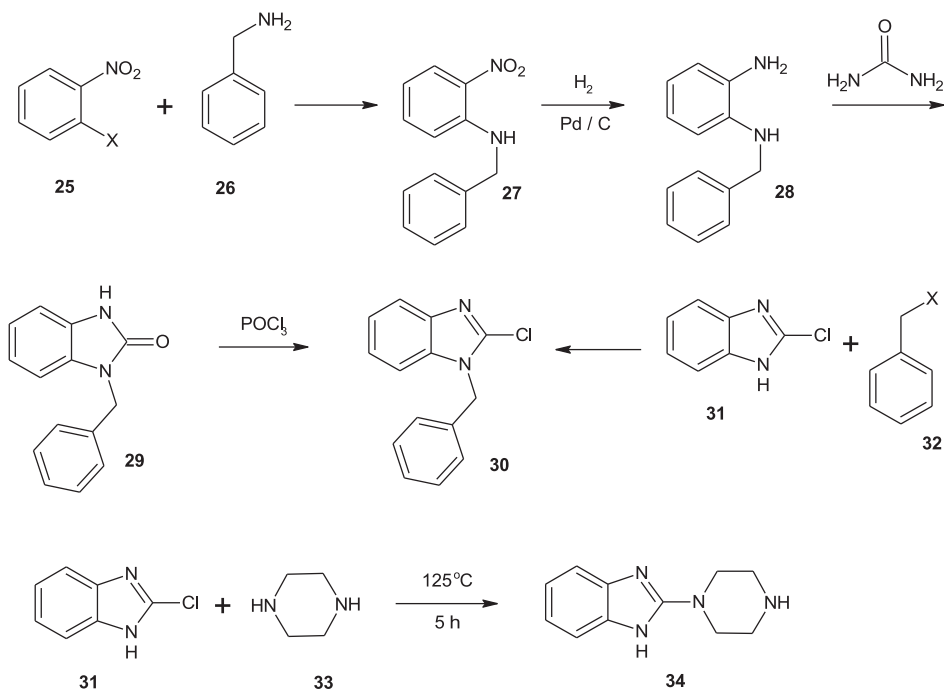
- leki I generacji, dzięki zdolności do pokonywania bariery krew-mózg, działają ośrodkowo uspokajająco, co jest szeroko stosowane w leczeniu bezsenności. Ze względu na antagonizm wobec receptorów muskarynowych, wykazują one działanie atropinopodobne, co stanowi przyczynę niepożądanych skutków ubocznych, takich jak suchość w jamie ustnej, niewyraźne widzenie, zaparcia, czy zaburzenia rytmu serca.

- leki II generacji nie powodują nasilonych działań depresyjnych na OUN a także nie działają synergistycznie z alkoholem i diazepamem. Są także w dużym stopniu pozbawione właściwości α -adrenolitycznych i antycholinergicznych. Związki z tej grupy silnie wiążą się z białkami krwi, dzięki temu wykazują powinowactwo głównie do obwodowych receptorów H1.

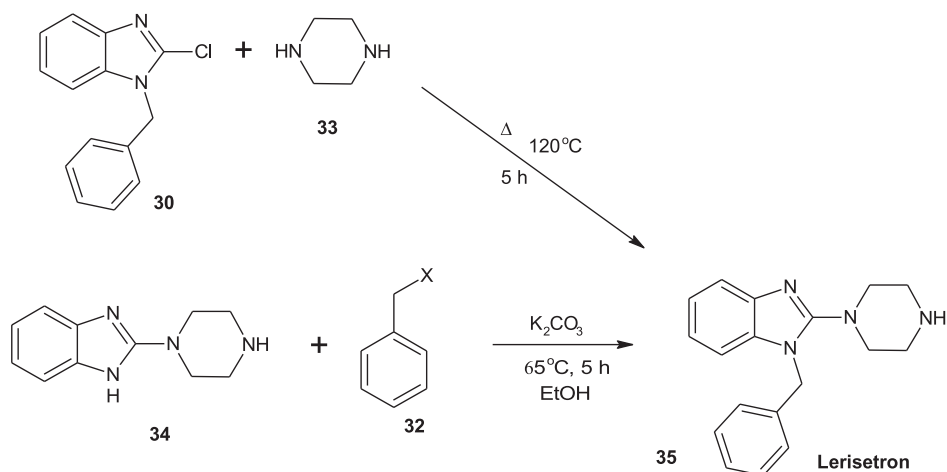
Do leków II generacji, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu, należą: **Lerisetron**, **Astemizol (Hismanal – Polfa)**, **Mizolastyna** oraz **Norastemizol**.

Ich mechanizm działania polega na blokowaniu postsynaptycznych receptorów histaminowych H1 zlokalizowanych m.in. na komórkach śródbłonna naczyń, mięśniach gładkich i neuronach histaminergicznych w mózgu. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich: oskrzeli, przewodu pokarmowego i macicy.

Jednym z pierwszych leków przeciwhistaminowych II generacji był **Lerisetron** – 1-benzyl-2-piperazyn-1-yl-2-benzimidazol (35), który oprócz właściwości przeciwalergicznych, jest antagonistą receptorów serotoninowych 5HT-3, przez co dodatkowo działa przeciwwymiotnie. Jest stosowany również w zapobieganiu nudnościom występujących przy chemioterapiach. Wieloetapowa synteza **Lerisetronu** opisana przez Iemura i in. [17] została przedstawiona na Schemacie 5, a także jest przedmiotem amerykańskiego patentu [18].

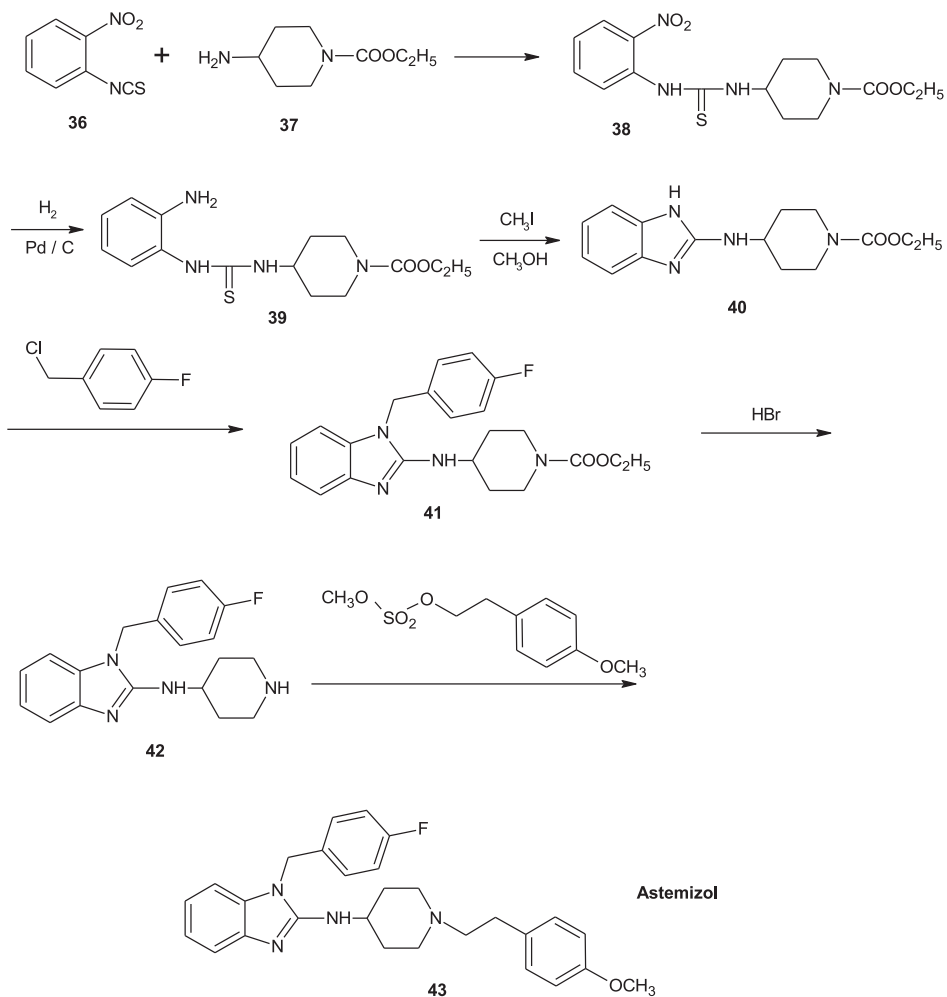


Schemat 5
Scheme 5



Schemat 5. Ciąg dalszy
Scheme 5. Continuation

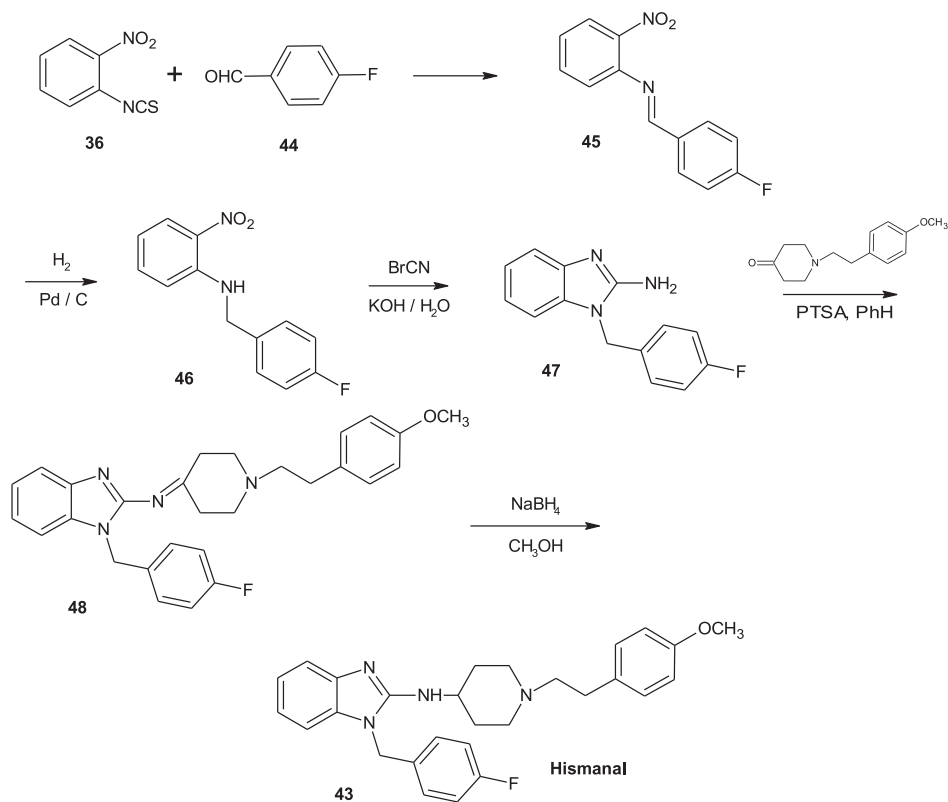
Astemizol – 1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((1-(2-metoksyfenyleno)-etylo)piperyd-4-ylo)-aminobenzimidazol (**43**) – został otrzymany w wieloetapowej syntezie [19] (Schemat 6). Substratami syntezy były 2-nitroizotiocyanobenzen (**36**) i 1-karboetoksy-4-aminopiperydyna (**37**), które utworzyły pochodną tiomocznika **38**. Katalityczna redukcja grupy nitrowej w związku **38**, a następnie jego cyklizacja doprowadziła do powstania 2-(1-etoksykarbonylo-piperydyn-4-ylo)-amino-1*H*-benzimidazolu (**40**). Otrzymaną pochodną 2-aminobenzimidazolu **40** alkilowano chlorkiem 4-fluorobenzylu, a grupę etoksykarbonylową hydrolizowano bromowodem w kwasie octowym. Otrzymany związek **42** alkilowano uzyskując **Astemizol** (**43**).



Schemat 6

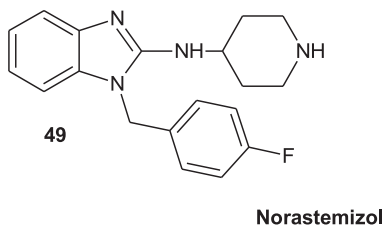
Scheme 6

Astemizol (Hismanal – Polfa) produkowano w Polsce na podstawie polskiego patentu uzyskanego przez Falka i Tyralę [20], według syntezy przedstawionej na Schemacie 7.



Schemat 7
Scheme 7

Astemizol został w Polsce wycofany z lecznictwa ze względu na działanie kardiotoksyczne. Jego miejsce zajęły znacznie bezpieczniejsze leki: **Mizolastyna** 1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((4-(*N*-(3,4-dihydro-4-okso-pirymidyn-2-yl)metyloamino) piperid-1-yl)aminobenzimidazol (**53**) [21] oraz aktywny metabolit **Astemizolu** – **Norastemizol** 1-(4-fluorobenzyl)-2-(4-piperidinylo)-amino-1*H*-benzimidazol (**49**) (Rys. 3) [22].



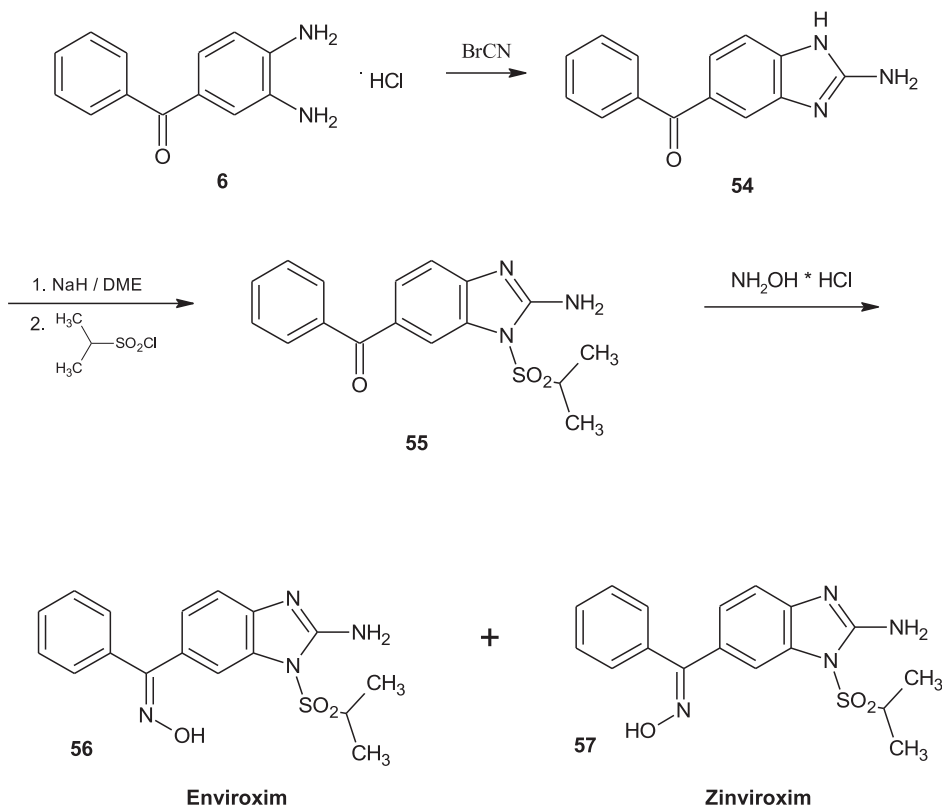
Rysunek 3
Figure 3

3. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWWIRUSOWYCH

Wirusy są czynnikami zakaźnymi, które nie posiadają własnego metabolizmu. Ich rozwój i namnażanie zależy od procesów zachodzących w komórkach gospodarza. W skład każdego wirusa wchodzi kwas nukleinowy, RNA lub DNA oraz białka. Niektóre zawierają również węglowodany, lipidy, śladowe ilości metali oraz substancje podobne do witamin [24].

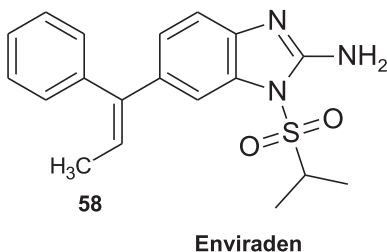
Wśród współcześnie stosowanych leków przeciwwirusowych, są m.in. pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu: **Enviroxim**, **Zinviroxim**, a także **Enviraden**. Związki te wykazują istotne działanie wobec ryno- i enterowirusów, a ich mechanizm działania polega na zahamowaniu syntezy RNA ze względu na strukturalne podobieństwo do puryn [25].

Enviroxim – 2-amino-6-[(hydroksylimino)-fenylometylo]-1-[(1-metyloetylo)sulfonylo]-1H-benzimidazol (**56**) i **Zinviroxim** (**57**) są izomerami *syn* i *anti*. Ich otrzymywanie, identyfikacja zostały opisane przez Wikela i in. [26] (Schemat 9). Oba izomery powodują zahamowanie namnażania 15 różnych serotypów rynowirusów.



Schemat 9
Scheme 9

Enviraden – 6-[(1*E*)-1-fenyloprop-1-en-1-yl]-1-(propan-2-ylsulfonyl)-2-amino-1*H*-benzimidazol (**58**) (Rys. 4) jest strukturalnym analogiem Enviroximu [27]. Otrzymano go w reakcji winylowego związku Grignarda z 2-amino-6-benzoilo-1-(izopropylsulfonylo)-benzimidazolem, a z powstałej hydroksypochodnej po eliminacji wody, uzyskano mieszaninę *cis* i *trans* izomerów. Izomer *trans* był bardziej aktywny przeciwwirusowo niż izomer *cis* i dlatego jest stosowany w leczeniu.



Rysunek 4

Figure 4

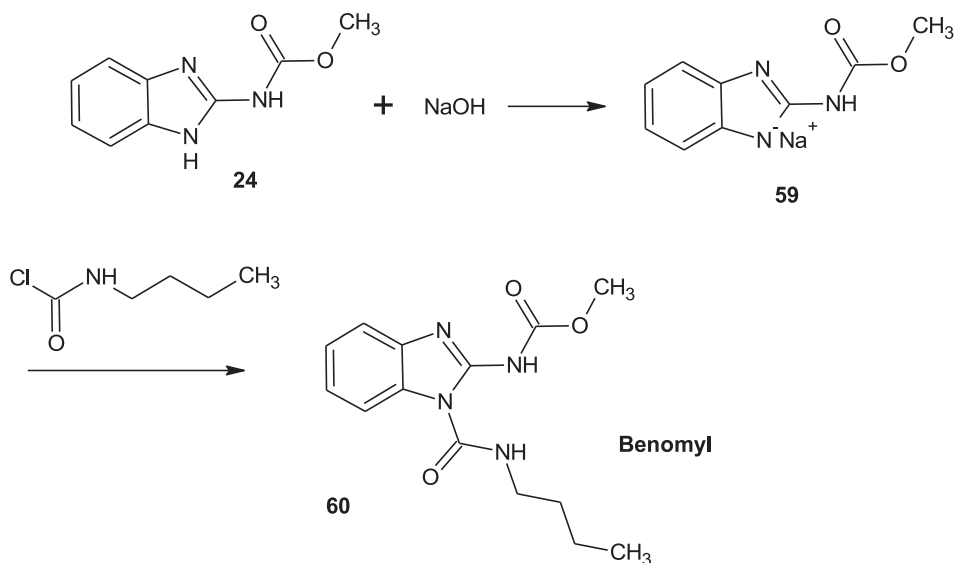
4. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWRZYBICZYCH

Mimo dużego postępu związanego z wprowadzeniem do terapii nowych leków przeciwgrzybiczych o większej skuteczności i zmniejszonej toksyczności, problem leczenia grzybic nadal nie jest rozwiązany. Nadmierne stosowanie antybiotyków, hormonów steroidowych, a także zmniejszona odporność w chorobach nowotworowych, immunologicznych czy cukrzycy, sprzyja rozwojowi grzybic [16].

Wśród stosowanych w różnych dawkach w leczeniu i w rolnictwie (fungicydy) środków o działaniu grzybobójczym znajdują się m.in. pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu: **Benomyl** i jego aktywny metabolit – **Karbendazym**.

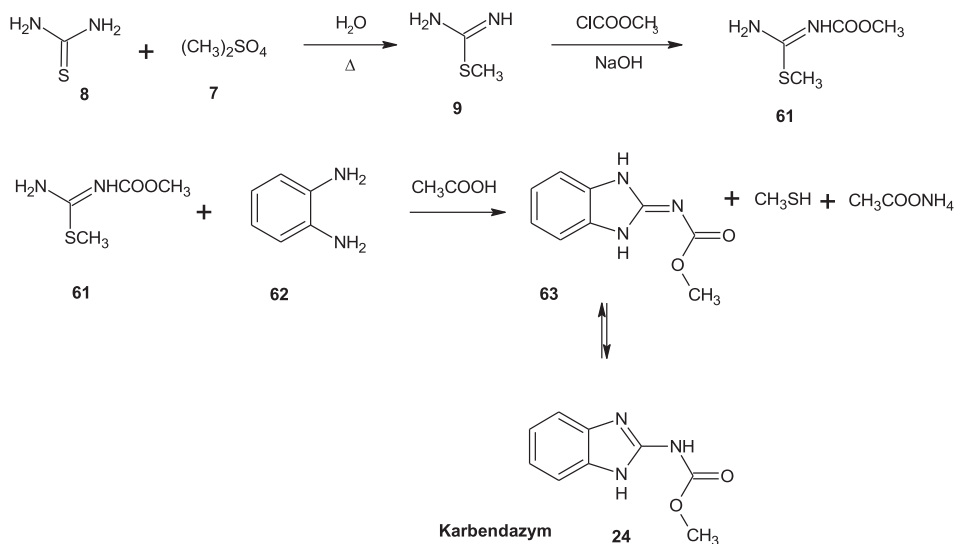
Mechanizm działania tych leków polega na selektywnej toksyczności wobec mikroorganizmów, poprzez łączenie się i blokowanie mikrotubul [28]. Zakłóca to funkcjonowanie i rozwój komórek grzybiczych – mitozę i transport wewnątrzkomórkowy.

Benomyl – metylo-(1-(butyloamino)karbonylo)-1*H*-benzimidazol-2-yl)karbaminian (**60**) oprócz właściwości przeciwgrzybiczych, działa również przeciwbaczo [29, 30]. Substratem do jego syntezy przedstawionej na Schemacie 10 jest **Karbendazym** (**24**).



Schemat 10
Scheme 10

Synteza **Karbendazymu** – 2-((metoksykarbonylo)amino)-1*H*-benzimidazolu (24), przedstawiona na Schemacie 11, jest opisana w patentach amerykańskich [29, 30].



Schemat 11
Scheme 11

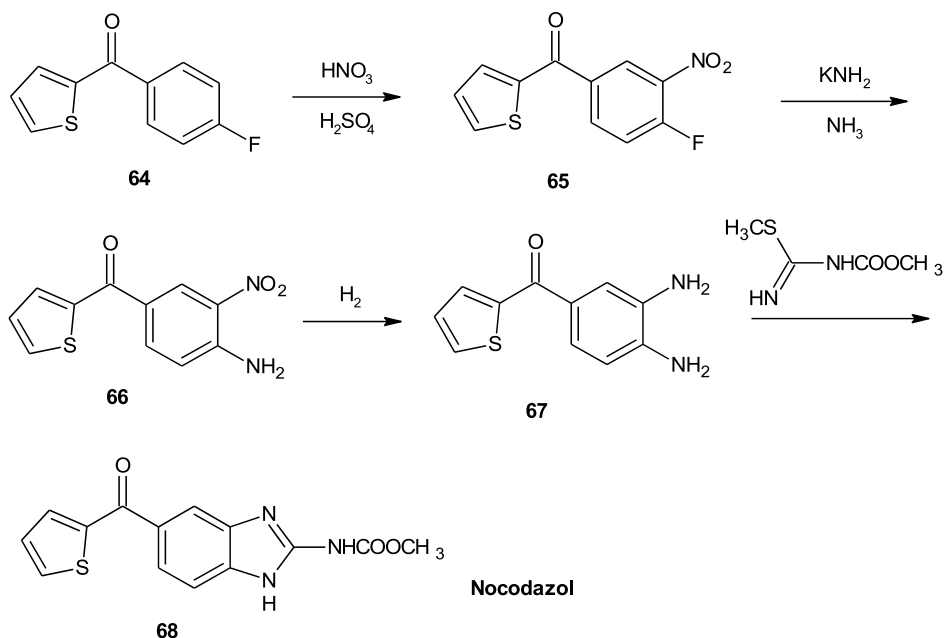
Karbendazym w 2003 roku został zarejestrowany w USA i w Polsce jako sierocy lek przeciwnowotworowy. Jego właściwości przeciwnowotworowe zostaną opisane przy omawianiu leków przeciwnowotworowych.

5. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Współcześnie istnieje około 90 leków przeciwnowotworowych zarówno syntetycznych jak i pochodzenia naturalnego, które działają nieselektywnie, dlatego są równie toksyczne wobec prawidłowych komórek organizmu [16]. Pochodne 2-aminobenzimidazolu, poprzez strukturalne podobieństwo do puryn, będących częścią składową łańcucha DNA, wykazują właściwości przeciwnowotworowe.

Działanie **Karbendazymu** (Carbendazimu) – 2-((metoksykarbonylo)-amino)-1*H*-benzimidazolu (**24**) – polega na zahamowaniu podziałów komórkowych poprzez wpływ na układ mikrotubul. Po 1 godzinie od podania doustnego największe stężenie leku występuje w żołądku i jelicie [31]. Wykazuje on dużą aktywność zarówno *in vitro* jak i *in vivo* między innymi wobec raka trzustki, prostaty, jelita grubego i piersi [32].

Nocodazol (Oncodazol) – 2-metoksykarbonyloamnio-5-(2-tienylo)-1*H*-benzimidazol (**68**) jest lekiem przeciwnowotworowym, którego synteza jest przedmiotem amerykańskiego patentu [33] (Schemat 12). Wykazuje dodatkowo aktywność przeciwrzybiczą i przeciwróżniczą. **Nocodazol** (**68**) wywiera wpływ na komórki nowotworu poprzez zakłócanie polimeryzacji mikrotubul [34]. Mikrotubule wraz z innymi strukturami pełnią funkcję cytoszkieletu nadając komórce kształt. Biorą udział w transporcie wewnątrzkomórkowym, tworzą wrzeciono kariokinetyczne w czasie podziału komórki, które rozdziela chromosomy do komórek potomnych.



Schemat 12
Scheme 12

Mechanizm działania przeciwnowotworowego obu leków jest podobny, prawdopodobnie **Karbendazym** jest aktywnym metabolitem **Nocodazolu**.

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono syntezę i omówiono w sposób skrótowy mechanizmy działania wybranych leków, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), o różnorodnej aktywności biologicznej. Są wśród nich syntezę leków przeciwbaczych: Mebendazolu, Albendazolu i Oxfendazolu, przeciwhistaminowych: Lerisetronu, Astemizolu i Mizolastyny, przeciwwirusowych: Enviroximu i Zinwiroximu, przeciwgrzybiczych: Benomyli i Karbendazymu oraz przeciwnowotworowych: Karbendazymi i Nocodazolu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Nawrocka, B. Sztuba, H. Liszkiewicz, M.W. Kowalska, J. Wietrzyk, D. Nevozhai, A. Opolski, Polish J. Chem., 2005, **79**, 709.
- [2] W. Nawrocka, M. Zimecki, T. Kuznicki, M.W. Kowalska, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 1999, **332**, 85.

- [3] W. Nawrocka, B. Sztuba, M.W. Kowalska, H. Liszkiewicz, J. Wietrzyk, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, A. Opolski, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 83.
- [4] W. Nawrocka, B. Sztuba, A. Dryś, J. Wietrzyk, J. Kosendiak, A. Opolski, *Polish J. Chem.*, 2006, **80**, 279.
- [5] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 811.
- [6] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 839.
- [7] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, *Wiad. Chem.*, 2013, **67**, 715.
- [8] G. Virella, *Mikrobiologia i choroby zakaźne*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
- [9] E.C. Wagner, W.H. Millert, *Org. Syntheses Col.*, 1943, **2**, 66.
- [10] J. Van Gelder, A. Raeymaekers, L. Roves, RFN 2029627, 1971, C.A. 1971, **74**, 100047a.
- [11] N. Negwer, *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, Akademie – Verlag, Berlin 1987.
- [12] P. Piccardi, G. Confalonieri, P.G. Ramella, U.S. Patent 4,182,893, 1980.
- [13] L.B. Townsend, D.S. Wise, *Parasitology Today*, 1990, **6**, 107.
- [14] R.J. Gyurik, V.J. Theodorides, U.S. Patent 3,915,986, 1975; V.J. Theodorides, R.J. Gyurik, W.D. Kinsbury, R.C. Parish, *Experientia*, 1976, **32**, 702; 14a. M.H. Pourgholami, L. Woon, R. Almajd, J. Akhter, P. Bowery, D.L. Morris, *Cancer Lett.*, 2001, **165**, 43.
- [15] A. Li, Z. Hu, *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1992, **23**, 385.
- [16] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia leków*, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- [17] R. Iemura, T. Kawashima, T. Fukuda, K. Ito, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1178.
- [18] A. Orjales-Venero, N. Garcia-Dominquez, V. Rubio-Royo, R. Rodes-Solanes, U.S. Patent 5,256,665, 1993.
- [19] F. Janssens, R. Stokbroekx, J. Torremans, M. Luyckx, U.S. Patent 4,219,559, 1980.
- [20] K. Falek, A. Tyrala, PL. 162,730, 1994.
- [21] P. Rosenzweig, J.J. Thebault, H. Caplain, C. Dubruc, G. Bianchetti, E. Fuseau, P.L. Morselli, *Ann Allergy*, 1992, **69**, 135.
- [22] M.J. Fischer, J.J. Paulussen, J.A. Kok-Van Esterik, V.S. Van der Heijden, N.J. De Mol, L.H. Janssen, *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, **322**, 97.
- [23] P. Manoury, J. Binet, G. Defosse, U.S. Patent 4,820,710, 1989.
- [24] M.L. Zaremba, J. Borowski, *Mikrobiologia lekarska*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
- [25] M.J. Tebbe, W.A. Spitzer, F. Victor, S.C. Miller, C.C. Lee, T.R. Sattelberg Sr., E. McKinney, J.C. Tang, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3937.
- [26] J.H. Wikel, C.J. Paget, D.C. DeLong, J.D. Nelson, C.Y.E. Wu, J.W. Paschal, A. Dinner, R.J. Templeton, M.O. Chaney, N.D. Jones, J.W. Chamberlin, *J. Med. Chem.*, 1980, **23**, 386.
- [27] F. Victor, T.J. Brown, K. Campanale, B.A. Heinz, L.A. Shipley, K.S. Su, J. Tang, L.M. Vance, W.A. Spitzer, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1511.
- [28] L. Jia, H. Wong, Y. Wang, M. Garza, S.D. Weitman, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, **92**, 161.
- [29] H.M. Loux, U.S. Patent 3,010,968, 1961.
- [30] H.L. Klopping, U.S. Patent 3,631,176, 1971.
- [31] M. Lezcano, W. Al-Soufi, M. Novo, E. Rodriguez-Nunez, J. Vazquez Tato, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 108.
- [32] L.A. Hammond, K. Davidson, R. Lawrence, J.B. Camden, D.D. Von Hoff, S. Weitman, E. Izbicka, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2001, **127**, 301.
- [33] J. Van Gelder, L.F.C. Roevens, L.H. Belgians, A.H.M. Rayemaekers, U.S. Patent 3,657,267, 1972.
- [34] L.I. Kruse, D.L. Ladd, P.B. Harrsch, F.L. McCabe, S.M. Mong, L. Faucette, R. Johnson, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 409.