

**SYNTEZY I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA  
WYBRANYCH ZASAD MANNICHA**

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF  
SELECTED MANNICH BASES**

**Wanda Paulina Nawrocka, Anna Nowicka**

*Katedra i Zakład Technologii Leków  
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław  
e-mail: anna.nowicka@umed.wroc.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Zasady Mannicha o aktywności przeciwnowotworowej *in vitro*
2. Zasady Mannicha o aktywności antyoksydacyjnej
3. Zasady Mannicha o aktywności przeciwpadaczkowej
4. Zasady Mannicha o aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej
5. Zasady Mannicha o różnej aktywności biologicznej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka** jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopienie 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.

**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.

---

**ABSTRACT**

The Mannich reaction is important for the synthesis and modification of biologically active compounds. Mannich bases – substituted products containing different heterocyclic system in their structures seem to be suitable candidates for further chemical modifications and might be of interest as pharmacologically active compounds.

The main goal of this article is to present synthesis and biological activity of selected Mannich bases. Based on a review of the chemical literature, Mannich bases showed a multipharmacological effects. The Mannich bases, containing various heterocyclic systems were identified as potent anticancer agents. Presented compounds exhibit cytotoxic, antiproliferate *in vitro*, anticonvulsant, antioxidative, antiinflammatory and analgesic activity. Some of them can be used in a treatment of diabetes and hypertension.

Keywords: Mannich bases, biological activity, synthesis

Słowa kluczowe: zasady Mannicha, aktywność biologiczna, syntezy

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

IC <sub>50</sub>	– stężenie hamujące (ang. <i>inhibitory concentration</i> )
PEG	– glikole polietylenowe (ang. <i>poly(ethylene glycol)</i> )
IG <sub>50</sub>	– stężenie hamujące wzrost komórek (ang. <i>growth inhibition</i> )
MES	– test maksymalnego wstrząsu elektrycznego (ang. <i>maximal electroshock seizure</i> )
scPTZ	– test pentylenotetrazolowy (ang. <i>subcutaneous pentylenetetrazole</i> )
COX	– cyklooksygenaza (ang. <i>cyclooxygenase</i> )
PPAR	– receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> )
MAP	– średnie ciśnienie tętnicze w trakcie pojedynczego cyklu pracy serca (ang. <i>mean arterial pressure</i> )

**Nowotworowe linie komórkowe:**

MDA-MB-468	– rak piersi (ang. <i>human mammary gland cancer cell line</i> )
MCF-7	– hormonozależny rak piersi (ang. <i>human breast cancer cell line</i> )
BT483	– rak gruczołu sutkowego (ang. <i>human mammary gland carcinoma cell line</i> )
NCI-ADR/RES	– guz jajnika (ang. <i>human ovarian cancer cell line with multidrug resistance</i> )
OVCAR-036	– rak jajnika (ang. <i>human ovarian cancer cell line</i> )
HL60	– rak jajnika chińskiego chomika (ang. <i>chinese hamster ovary cancer cell line</i> )
HeLa	– rak szyjki macicy (ang. <i>human cervix cancer cell line</i> )
PC-3	– rak prostaty (ang. <i>human prostate cancer cell line</i> )
SK Hep	– rak wątroby pochodzenia śródbłonkowego (ang. <i>human liver adenocarcinoma cell line</i> )
HepG2	– rak wątrobokomórkowego (ang. <i>liver cancer cell line</i> )
CE81T	– płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>human esophageal squamous cell carcinoma cell line</i> )
HT-29	– rak okrężnicy (ang. <i>human colon cancer cell line</i> )
786-0	– rak nerki (ang. <i>human renal cell adenocarcinoma cell line</i> )
NCI-H460	– rak płuc (ang. <i>human lung cancer cell line</i> )
UACC-62	– czerniak złośliwy (ang. <i>human melanoma cell line</i> )
K562	– białaczka (ang. <i>human leukaemia cell line</i> )
L1210	– mysia białaczka (ang. <i>mouse leukaemia cell line</i> )
CHO	– ludzka białaczka (ang. <i>human leukaemia cell line</i> )

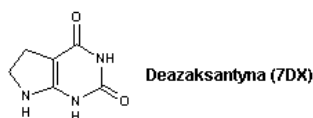
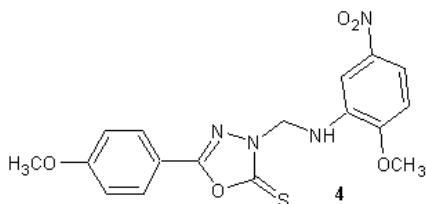
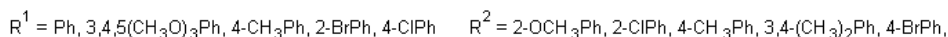
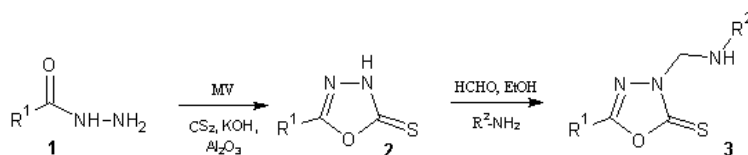
## WPROWADZENIE

W poprzedniej naszej pracy, na podstawie 33 pozycji najnowszego piśmiennictwa, przedstawiono syntezy zasad Mannicha, pochodnych różnych układów heterocyklicznych, o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwrzybiczej [1]. Zaprezentowano także stosowane leki o różnorodnej aktywności farmakologicznej, które w swej strukturze zawierają ugrupowanie aminometylowe.

W tej pracy zostaną przedstawione wybrane syntezy zasad Mannicha o aktywności przeciwnowotworowej *in vitro*, antyoksydacyjnej, przeciwdrgawkowej, przeciwbólowej i przeciwzapalnej oraz przeciwwirusowej.

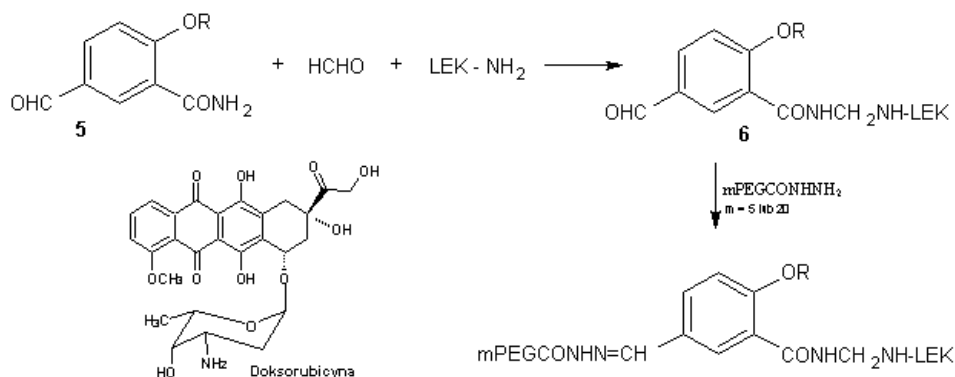
1. ZASADY MANNICHA O AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWEJ *IN VITRO*

Shahzad i in. [2] otrzymali serię 21 zasad Mannicha, pochodnych 2-tioksa-1,3,4-oksadiazolu o aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* (Schemat 1). Ich mechanizm działania polegał na hamowaniu enzymu fosforylasy tymidynowej, która jest czynnikiem proangiogenicznym, wstępującym w tkance nowotworowej, a także, choć w mniejszym stężeniu, w prawidłowych tkankach. Jej aktywność powoduje bardziej intensywne tworzenie nowych naczyń, większą agresywność guza i w efekcie krótszy czas przeżycia chorych. Wysoka aktywność enzymu fosforylasy tymidynowej promuje proliferację komórek śródbłonkowych przez redukcję stężenia tymidyny [3]. Produkt degradacji tymidyny, 2-deoksyryboza, posiada angiogenną i chemotaktyczną aktywność. Z tego względu, poszukiwane są skuteczne inhibitory tego enzymu. Z serii związków 3-(2-metoksy-5-nitrofenylo)aminometylo-5-(4-metylofenylo)-2-tioksa-1,3,4-oksadiazol (**4**) wykazywał 2,5 razy wyższą aktywność ( $IC_{50} = 14,40 \pm 2,45 \mu M$ ) niż związek referencyjny – Deazaksantyna (7DX).



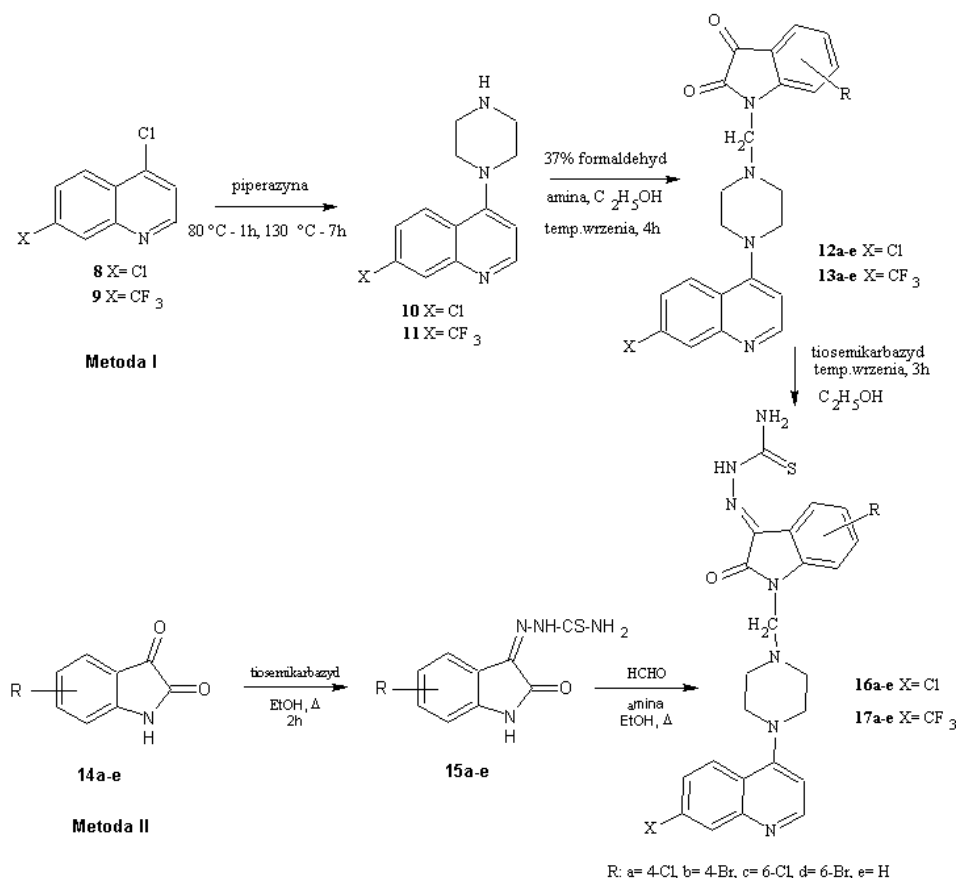
Schemat 1. Synteza pochodnych 2-tioksa-1,3,4-oksadiazolu  
Scheme 1. Synthesis of 2-thioxo-1,3,4-oxadiazole derivatives

Glikole polietylenowe (PEG) mogą być potencjalnymi nośnikami leków przeciwnowotworowych, podwyższając ich indeks terapeutyczny. Chińscy naukowcy [4] otrzymali w wyniku kondensacji Mannicha proleki przeciwnowotworowych antybiotyków antracyklinowych: Doksorubicyny i Daunorubicyny, zawierające w swojej strukturze PEG (Schemat 2). Otrzymane proleki **7**, w tych samych dawkach, wykazywały porównywalną cytotoksyczność, co antracykliny, ale wydłużały czterokrotnie ich czas działania.



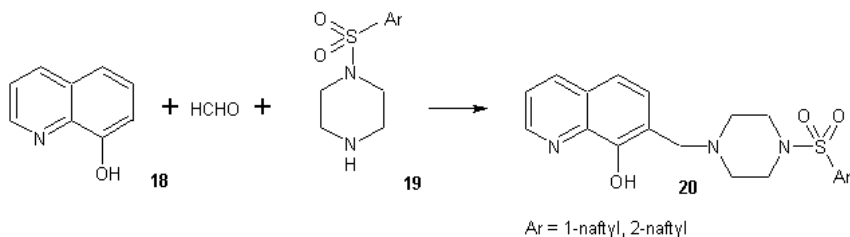
Schemat 2. Synteza proleków glikoli polietylenowych i antybiotyków antracyklinowych  
Scheme 2. Synthesis of poly(ethylene glycol) prodrug for anthracyclines

Otrzymane w Kanadzie [5] według Schematu 3 zasady Mannicha – pochodne 4-piperazynylocholininy, wykazały *in vitro* wysoką aktywność wobec linii komórkowych ludzkiego raka piersi (MDA-MB-468). Najbardziej aktywne z otrzymanej serii były: 4-bromo-1-[4-(7-chlorochinolin-4-ylo)-piperazyn-1-ylometylo]-1H-indolo-2,3-dion (**12b**) oraz N-[4-(7-trifluorometylo-chinolin-4-ylo)]-piperazyn-1-ylometylo-4-chloro-1H-indolo-2-on-3-tiosemikarbazon (**17a**), które w stężeniu 0,7–1,9 μM hamowały rozrost komórek nowotworowych (GI<sub>50</sub> = 0,7–1,9 μM).



Schemat 3. Synteza pochodnych 4-piperazynochinoliny  
 Scheme 3. Synthesis of 4-piperazinyloquinoline derivatives

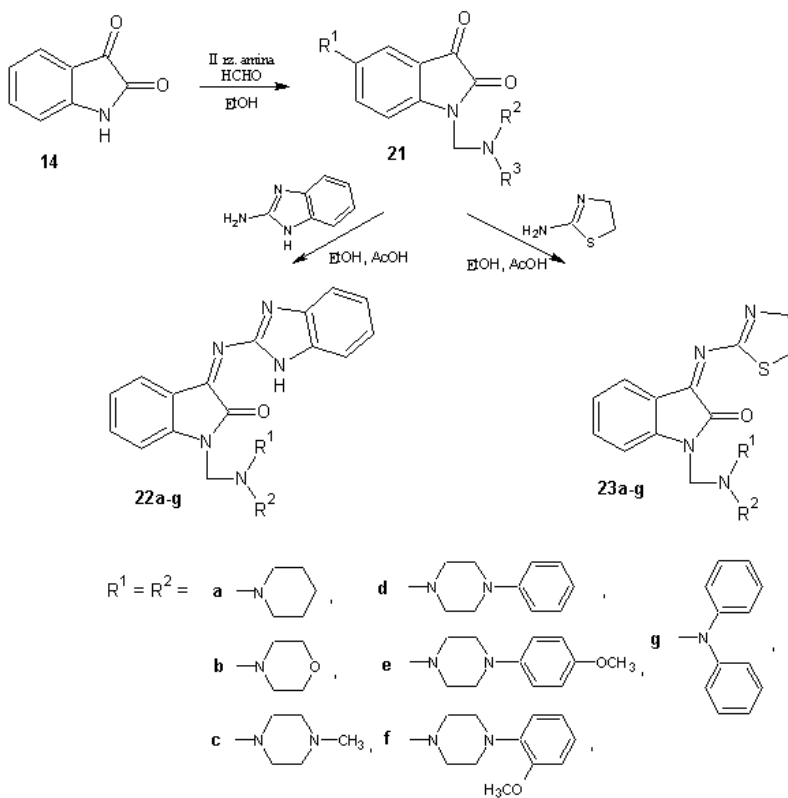
Tajwańscy naukowcy otrzymali serię zasad Mannicha, pochodnych 8-hydroksychinoliny, które były badane na czterech liniach ludzkich komórek nowotworowych: HeLa, BT483, SKHep, CE81T i wykazały umiarkowaną lub niską aktywność przeciwnowotworową *in vitro* [6]. Najwyższą aktywność przeciwnowotworową wobec linii HeLa przy wartości  $GI_{50} = 1,7-1,8 \mu\text{M}$  wykazywały pochodne **20**, zawierające w swojej strukturze podstawniki naftylowe (Schemat 4).



Schemat 4. Synteza pochodnych 4-hydroksychinolinyl

Scheme 4. Synthesis of 4-hydroxyquinoline derivatives

Serię zasad Mannicha (Schemat 5), pochodnych izatyny i 2-aminotiazolinyl lub 2-aminobenzimidazolu otrzymali egipscy naukowcy [7]. Związki, zawierające w swojej strukturze 2-aminobenzimidazol wykazały wyższą cytotoksyczność niż połączenia izatyny z 2-aminotiazoliną, wobec komórek ludzkiego, hormonozależnego raka piersi linii MCF-7. Lekiem referencyjnym była Doksorubicyna ( $IC_{50} = 5,46$ ). Najbardziej cytotoksyczne okazały się związki **23a**, **23d**, **23g** ( $IC_{50} = 22,59-26,36$ ).

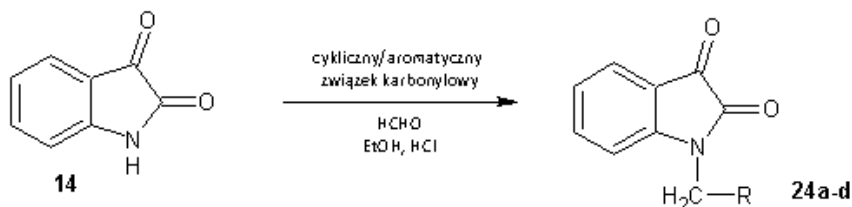


Schemat 5. Synteza pochodnych izatyny zawierających w swej strukturze cząsteczki tiazolinyl lub 2-aminobenzimidazolu

Scheme 5. Synthesis of isatin derivatives containing thiazoline or 2-aminobenzimidazole moiety



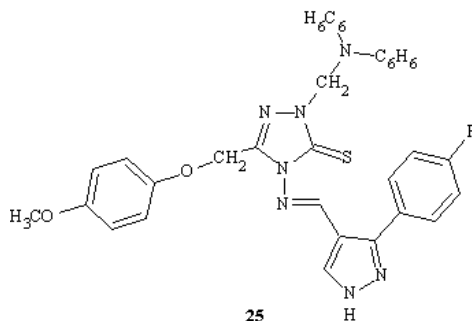
Z kolei zasady Mannicha (Schemat 6), otrzymane w wyniku reakcji izatyny z podstawionymi aromatycznymi oraz cyklicznymi związkami karbonyłowymi: metylopiperydyno-4-onem, tetrahydropiranonem, kamforą czy tropinonem zostały przebadane na aktywność antyproliferacyjną *in vitro* na 60 liniach komórkowych. Najwyższą aktywność ( $IC_{50} = 1,53 \mu M$ ) wykazał 1-[(4,7,7-trimetylo-3-oksobicyklo[2.2.1]heptan-2-yl)metylo]indolo-2,3-dion (**24c**), który został wyselekcjonowany do rozszerzonych badań [8]. Modelowanie komputerowe wskazuje, że prawdopodobnym mechanizmem działania związku **24c** jest inhibicja tubuliny.



R = **a** 1-metylopiperydyno-4-on, **b** tetrahydropiranon, **c** kamfora, **d** tropinon

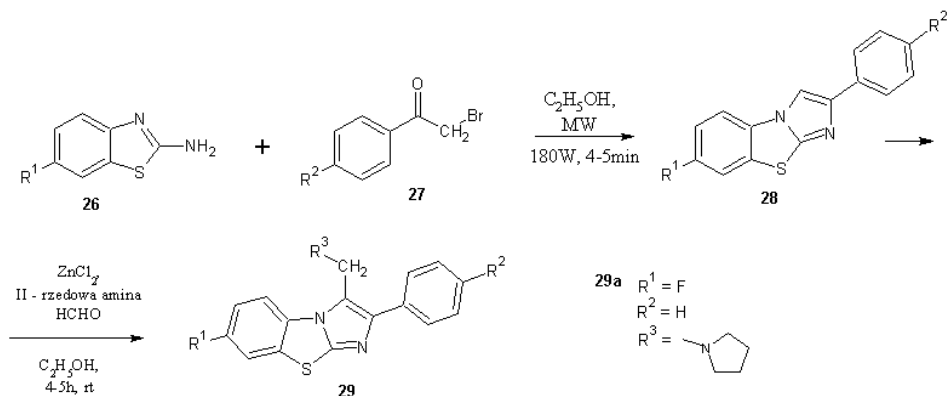
Schemat 6. Synteza pochodnych izatyny  
Scheme 6. Synthesis of isatin derivatives

Wysoką aktywność antyproliferacyjną *in vitro* na linię komórkową HepG2 – raka wątrobokomórkowego wykazała pochodna 3-tiokso-1,2,4-triazolu **25** [9] (Rys. 1).



Rysunek 1. Pochodna 3-tiokso-1,2,4-triazolu  
Figure 1. 3-Thioxo-1,2,4-triazole derivative

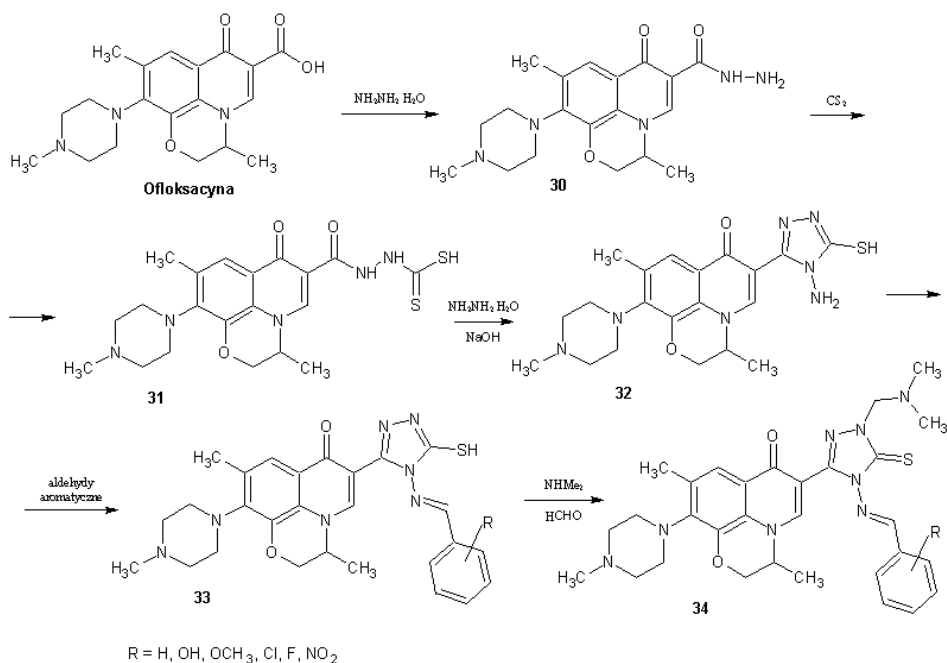
Nową klasę zasad Mannicha, pochodnych 2-aryloimidazo[2,1-*b*]benzotiazolu (Schemat 7) przebadano na aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec 3 linii komórkowych: Hep G2, MCF-7 oraz HeLa. Stwierdzono, że najbardziej aktywny był 2-fenyl-3-pirolidynometylo-6-fluoroimidazo[2,1-*b*]benzotiazol (**29a**) ( $IC_{50} = 2,8 \mu M$ ). Jego wpływ na regulację cyklu komórkowego oraz zdolność indukowania apoptozy sugeruje, że może być potencjalnym środkiem przeciwnowotworowym w terapii raka wątroby [10].



Schemat 7. Synteza pochodnych 2-arylimidazo[2,1-*b*]benzotiazolu

Scheme 7. Synthesis of 2-arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole derivatives

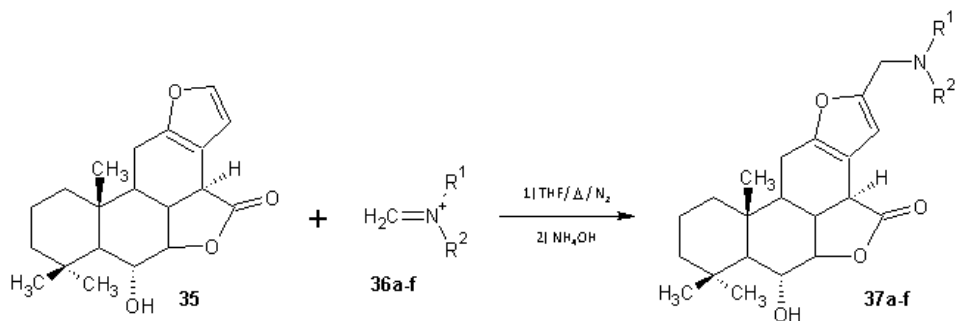
Chińscy naukowcy jako substratu do syntezy zasad Schiffa, a następnie Mannicha zastosowali fluorochinolon, lek przeciwbakteryjny– Ofloksacynę (Schemat 8). Kwas 6-fluoro-7-(4-metylopiperazyn-1-ylo)1,8-(2,1-oksopropylo)chinolin-4(1H)-on-3-karboksylowy w reakcji z hydrazyną utworzył hydrazyd **30**, który z disiarczkiem węgla daje związek **31**. Związek **31** po amonolizie połączonej z cyklizacją dał 4-aminotiazolo pochodną **32**. Serię zasad Schiffa **33** otrzymano w reakcji związku **32** z wybranymi aldehydami aromatycznymi. W kolejnym etapie syntezy poddano je kondensacjom Mannicha uzyskując związki **34**. Zasady: Schiffa **33** i Mannicha **34** w testach przeciwnowotworowych wykazywały działanie antyproliferacyjne *in vitro* wobec linii komórkowych: mysiej białaczki (L1210), ludzkiej białaczki (CHO) i komórek raka jajnika chińskiego chomika (HL60) [11].



Schemat 8. Modyfikacja chemiczna struktury leku Ofloksacyny

Scheme 8. Chemical modification of structure of drug Ofloxacin

Diterpenoid **35** wyizolowany z owoców brazylijskiej rośliny *Pterodon polygalaeiflorus* posiadał właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe. Modyfikacja jego struktury chemicznej - aminometylowanie doprowadziło do powstania 6 związków **37a-f** o aktywności antyproliferacyjnej *in vitro* ( $GI_{50} = 0,30 \mu\text{M}$ ) (Schemat 9) [12]. Otrzymane związki były aktywne wobec 9 ludzkich linii komórkowych (UACC-62, MCF-7, NCI-ADR/RES, 786-0, NCI-H460, PC-3, OVCAR-036, HT-29 i K562). Lekiem referencyjnym stosowanym w testach była Dokсорubicyna ( $GI_{50} = 0,03\text{--}0,40 \mu\text{M}$ ).



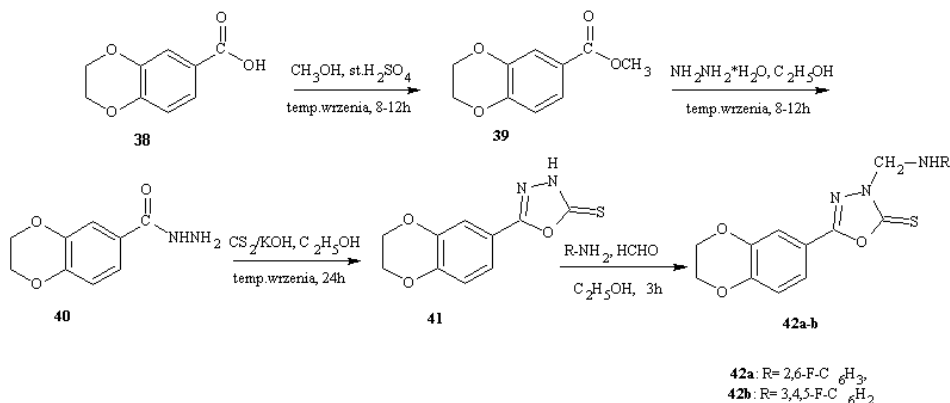
- a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **b**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ , **c**  $\text{R}_1$  i  $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
**d**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **e**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , **f**  $\text{R}_1$  i  $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$

Schemat 9. Modyfikacja chemiczna struktury diterpenoidu wyizolowanego z *Pterodon polygalaeiflorus*  
 Scheme 9. Chemical modification of structure of diterpenoids isolated from *Pterodon polygalaeiflorus*

## 2. ZASADY MANNICHA O AKTYWNOŚCI ANTYOKSYDACYJNEJ

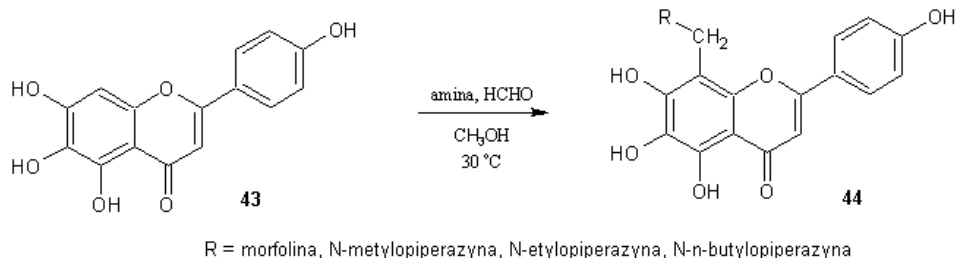
Antyoksydanty są związkami, które w niewielkich stężeniach ochraniają przed utlenianiem lub znacząco opóźniają utlenianie substratu. Chronią organizm m.in. przed reakcjami z udziałem już utworzonych wolnych rodników [13]. Do znanych antyoksydantów należą: glutation, witamina C, witamina E, karotenoidy, ksantofile, zredukowany koenzym Q10 oraz antocyjaniny, flawonoidy czy fitoestrogeny.

Zasady Mannicha, pochodne 1,4-benzodioxanu, zawierającego w swojej strukturze 2-tio-1,3,4-oksadiazol zostały zsyntezowane przez chińskich naukowców zgodnie ze Schematem 10. Wykazywały one działanie antyoksydacyjne. Najwyższą aktywność wykazały związki **42a,b** [14], a związkiem referencyjnym była pochodna witaminy E – kwas 6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylochroman-2-karboksyłowy (Trolox).



Schemat 10. Synteza pochodnych 2-tio-1,3,4-oksadiazolu  
 Scheme 10. Synthesis of 2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives

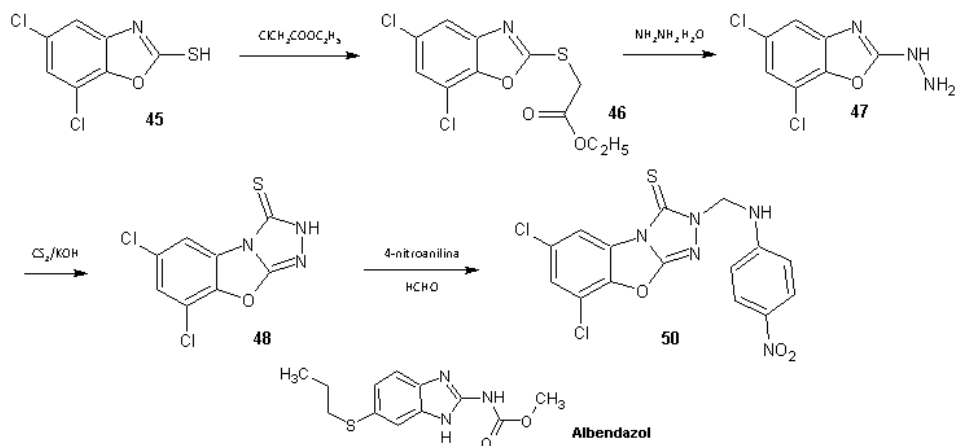
W wyniku reakcji Mannicha, chińscy badacze zmodyfikowali strukturę flawonu – Scutellareiny 2-(4-hydroksyfenyleno)-5,6,7-trihydroksy-4-benzopiranonu (43) (Schemat 11). Zasada Mannicha **44** z podstawnikiem morfolinometylowym wykazała silniejszą aktywność antyoksydacyjną ( $IC_{50} = 30,89 \mu M$ ) oraz lepszą rozpuszczalność w wodzie niż substrat. Dodatkowo działała przeciwzakrzepowo poprzez wydłużenie czasu tworzenia skrzepu oraz zmniejszenie ilości fibrynogenu. Według autorów może zostać ona wykorzystana w leczeniu choroby niedokrwiennej naczyń mózgowych [15].



Schemat 11. Modyfikacja chemiczna struktury flawonu – scutellareiny

Scheme 11. Chemical modification of structure of flavone – scutellarein

3-Tiokso-6,8-dichloro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]benzoksazol (**48**) otrzymano stosując jako substrat 5,7-dichloro-2-hydrazyno-1,3-benzoksazolu (**47**) zgodnie ze Schematem 12. Aminometylowanie związku **48** dało 6,8-dichloro-3-tiokso-2(4-nitroanilino)metylo[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]benzoksazol (**50**). Otrzymane związki były badane *in vitro* na aktywność antyoksydacyjną i przeciwrobaczą [16], a najwyższą aktywność wykazała pochodna **50**. Mechanizm działania przeciwrobaczego polegał na łączeniu się z  $\beta$ -tubuliną (białko globularne), przez którą pasożyt pobiera glukozę, co doprowadza do zahamowania endocytozy. Lekiem referencyjnym był Albendazol w stężeniu 1%, powodujący paraliż pasożyta w czasie  $5,37 \pm 1,08$  min, a następnie jego śmierć w czasie  $7,20 \pm 1,95$  min.

Schemat 12. Synteza 3-tio-6,8-dichloro[1,2]triazolo[3,4-b][1,3]benzoksazolu

Scheme 12. Synthesis of 3-thio-6,8-dichloro[1,2]triazolo[3,4-b][1,3]benzoxazole

### 3. ZASADY MANNICHA O AKTYWNOŚCI PRZECIWPADACZKOWEJ

Zespół polskich uczonych z Uniwersytetu Jagiellońskiego opublikował w ostatnich latach serię 8 prac [17–24], w których zaprezentowano syntezy zasad Mannicha, pochodnych imidu kwasu bursztynowego i hydantoiny o aktywności antykonwulsyjnej. Poniżej zaprezentowano struktury stosowanych leków przeciwpadaczkowych, które są pochodnymi kwasu bursztynowego lub hydantoiny i były strukturami wiodącymi w przeprowadzonych syntezach (Rys. 2).

**Fenytoina**                      **Etosuksymid**

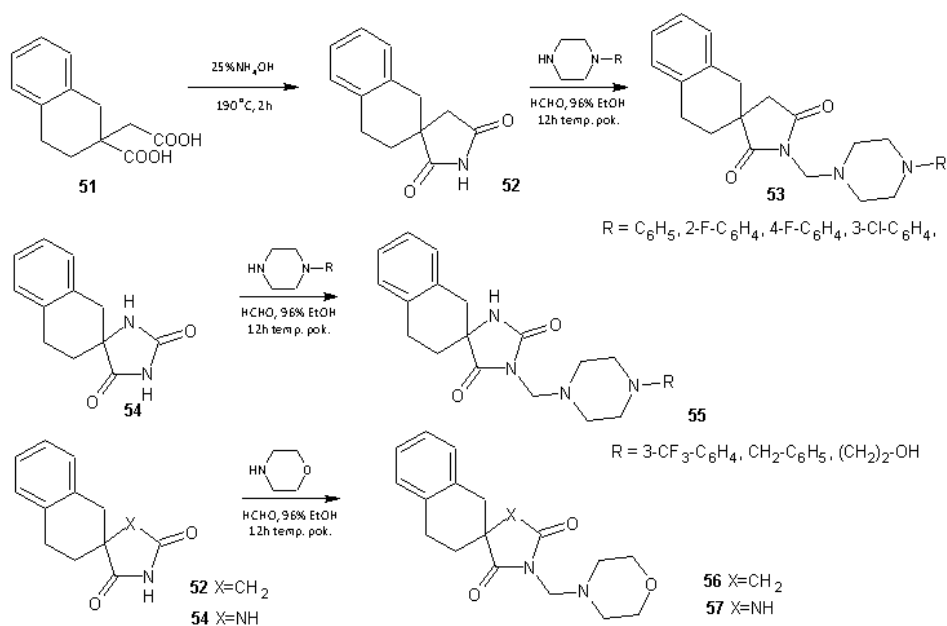
**Lewetriacetam**                      **Briwaracetam**                      **Seletriacetam**

Rysunek 2. Struktury chemiczne stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Figure 2. Chemical structures of used anticonvulsant drugs

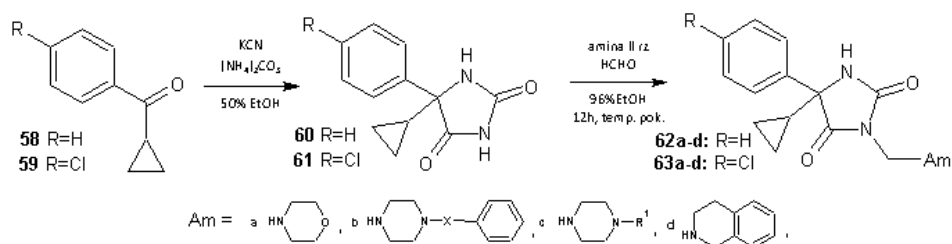
Syntezy pochodnych [7,8-f]benzo-2-azaspiro[4,5]-dekan-1,3-dionu (52) i [7,8-f]benzo-1,3-di-azaspiro[4,5]-dekan-2,4-dionu (54) zostały przedstawiona na Sche-

macie 13. Większość otrzymanych związków w testach maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) oraz pentylenotetrazolowym (scPTZ) wykazała silniejsze oraz bezpieczniejsze działanie antykonwulsyjne od Fenytoiny, stosowanej jako lek referencyjny [20]. Potencjalne właściwości neurotoksyczne sprawdzono w testach „rotarod”. Dla wybranych związków (**53** oraz **55**) testowano *in vitro* wpływ na napięciowo zależne kanały sodowe, co miało wyjaśnić mechanizm ich działania przeciwpadaczkowego.



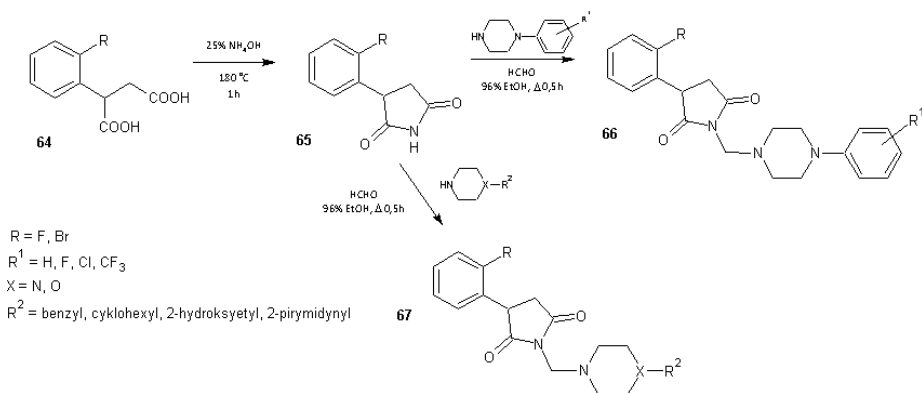
Schemat 13. Synteza pochodnych spirosuccinyloimidu i spirohydantoiny  
 Scheme 13. Synthesis of spirosuccinimide and spirohydantoin derivatives

Z serii 16 nowych zasad Mannicha [21], pochodnych 5-cyklopropylo-5-fenilo- (**60**) i 5-cyklopropylo-5(4-chlorofenilo)-imidazolidyn-2,4-dionu (**61**) 5 pochodnych wykazało silniejsze działanie antykonwulsyjne u myszy niż Fenytoina, zastosowana jako wzorzec w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (Schemat 14).



Schemat 14. Synteza pochodnych 5-cyklopropylo-5-arylo-imidazolidino-2,4-dionu  
 Scheme 14. Synthesis of 5-cyklopropyl-5-aryl-imidazolidine-2,4-diones

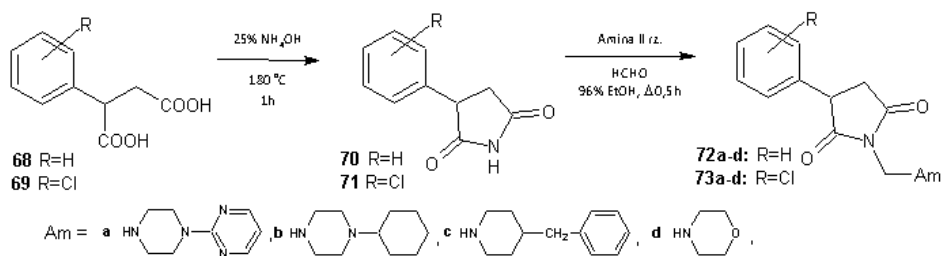
24 nowe zasady Mannicha, pochodne 3-(2-fluorofenylo)- i 3-(2-bromofenylo)-pirolidyn-2,5-dionu przebadano na aktywność przeciwdrgawkową i neurotoksyyczną [22]. Większość otrzymanych związków wykazywała wysoką aktywność przeciwpadaczkową w testach maksymalnego wstrząsu elektrycznego u szczurów. 1-[[4-(4-Fluorofenylo)-piperazyn-1-ylo]-metylo]-3-(2-bromofenylo)pirolidyn-2,4-dion (**66**) wykazywał wyższą aktywność przeciwpadaczkową w porównaniu do leku referencyjnego – Fenytoiny (Schemat 15). Dodatkowo charakteryzował się niską neurotoksycznością.



Schemat 15. Synteza pochodnych pirolidyno-2,5-dionu

Scheme 15. Synthesis of pyrrolidine-2,5-dione derivatives

Kontynuując badania, w dwóch pracach [23, 24] opisano syntezy zasad Mannicha, pochodnych 3-fenylopirolidyno-2,5-dionu o niskiej neurotoksyczności (Schemat 16). Najwyższą aktywność przeciwpadaczkową wykazał 1-morfolinometylo-3-fenylopirolidyn-2,5-dion (**72d**).

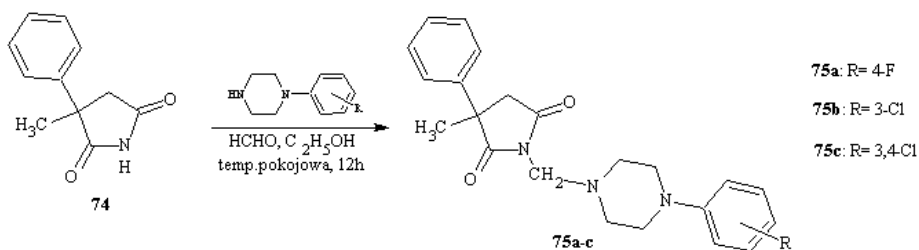


Schemat 16. Synteza pochodnych pirolidyno-2,5-dionu

Scheme 16. Synthesis of pyrrolidine-2,5-dione derivatives

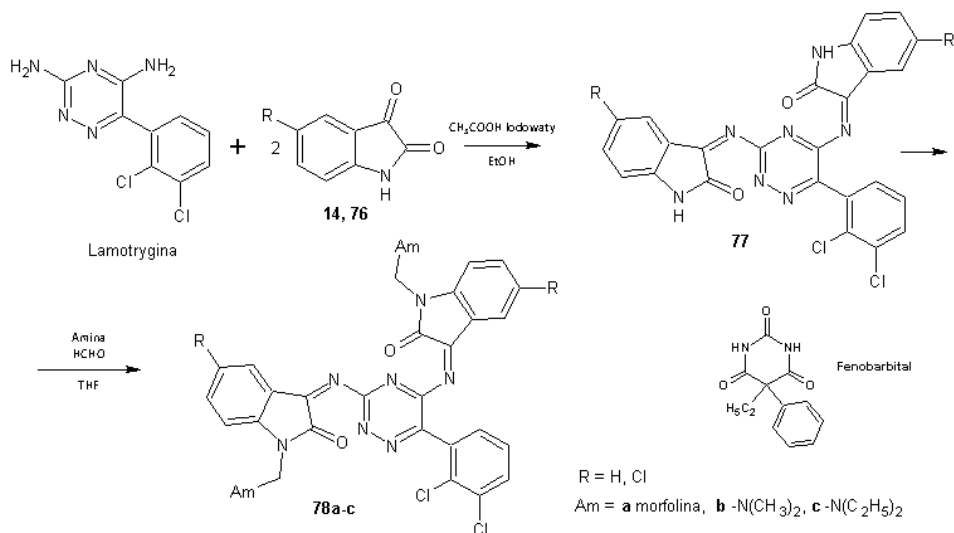
Pochodna 4-fluorofenylopiiperazynowa **75a** wykazała dodatkowo działanie antymutagenne (Schemat 17).





Schemat 17. Synteza pochodnych 2-arylpiperazinometylopirolidyno-2,5-dionu  
 Scheme 17. Synthesis of 2-arylpiperazinmethylpirolidynine-2,5-dione derivatives

Indyjscy naukowcy jako substratów do syntezy zasad Mannicha użyli Lamotryginy (stosowany lek przeciwpadaczkowy) i izatyny [25]. W pierwszym etapie syntezy otrzymano zasady Schifffa 77, które następnie poddano kondensacji Mannicha z wybranymi aminami: mofoliną, dimetylo- i dietyloaminą wobec formaldehydu (Schemat 18). Otrzymane związki **78a-c** w testach na aktywność antykonwulsyjną wykazały umiarkowaną aktywność w porównaniu z lekami referencyjnymi – Fenobarbitem i Lamotryginą.

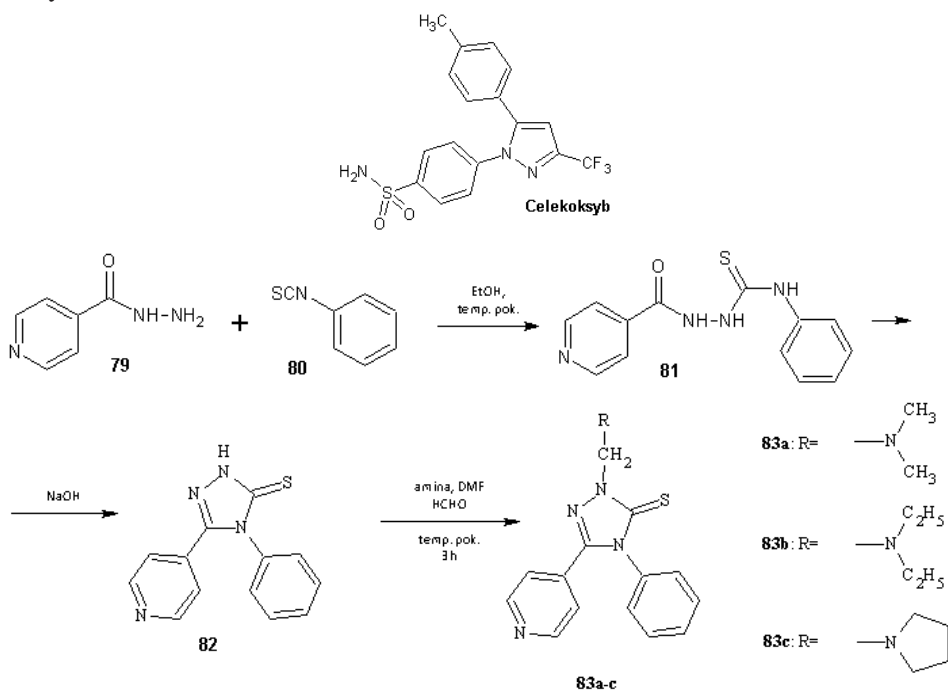


Schemat 18. Modyfikacja chemiczna struktury leku przeciwpadaczkowego – Lamotryginy  
 Scheme 18. Chemical modification of structure of anticonvulsant drug – Lamotrigine

#### 4. ZASADY MANNICHA O AKTYWNOŚCI PRZECIWBÓLOWEJ I PRZECIWPALNEJ

Cyklooksygenaza-2 (COX - 2) jest enzymem aktywnym w procesie zapalnym. Odpowiada za syntezę mediatorów stanu zapalnego. COX - 2 nie jest wykrywalny w większości tkanek, ale pojawia się w komórkach w odpowiedzi na bodźce zapalne lub stres fizjologiczny [26].

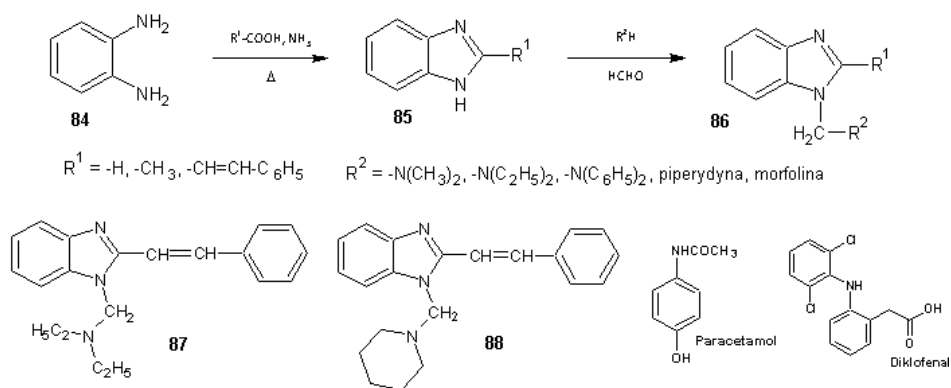
Zasady Mannicha **83a-c**, pochodne triazolu, w badaniach *in vitro* wykazały wysoki potencjał i selektywność jako inhibitory COX - 2 (Schemat 19) [27]. Lekiem referencyjnym używanym w testach był Celekoksyb. Najwyższą aktywność przeciwzapalną oraz selektywność ( $IC_{50} = 0,9$  nM), wyższą od Celekoksybu, wykazał związek **83b**.



Schemat 19. Synteza pochodnych 4,5-diarilo-3-tio-1,2,4-triazolu

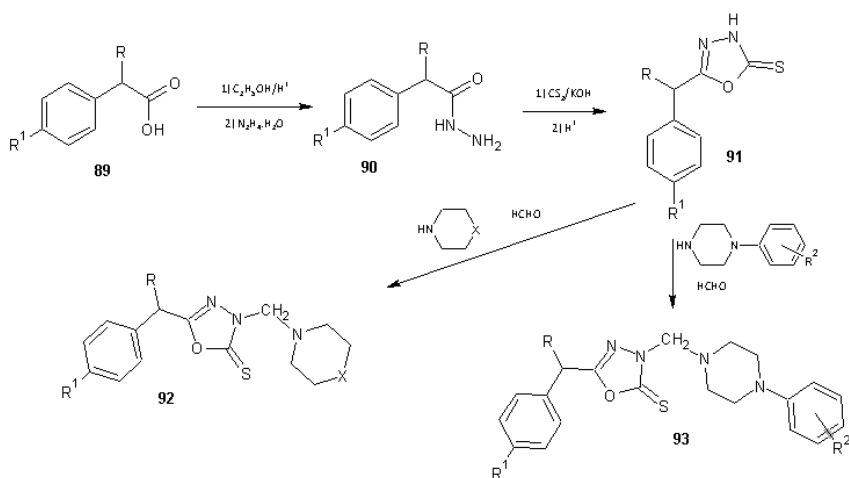
Scheme 19. Synthesis of 4,5-diaryl-3-thio-1,2,4-triazole derivatives

Nową serię zasad Mannicha, pochodnych benzimidazolu otrzymali indyjscy naukowcy (Schemat 20). Związki były badane na aktywność przeciwbólową oraz przeciwzapalną. Zasada Mannicha **87** w dawce 40 mg/kg wykazała właściwości przeciwbólowe podobne do Paracetamolu. Natomiast 2-fenylotyleno-1-(pipieridyno-1-ylometylo)-1H-benzimidazol (**88**) działał silniej przeciwzapalnie niż Diklofenak. Właściwości przeciwzapalne mogą być związane z jego wpływem na enzym – 5-lipooksygenazę lub spowodowane blokowaniem migracji leukocytów i wysięku proteinowego do zranionego miejsca [28].



Schemat 20. Synteza pochodnych benzimidazolu  
 Scheme 20. Synthesis of benzimidazole derivatives

Celem pracy Manjunatha i in. była synteza pochodnych 2-tio-1,3,4-oksadiazolu o właściwościach przeciwbólowych i przeciwzapalnych, pozbawionych działania wrzodotwórczego (Schemat 21). Substratem w syntezie zasad Mannicha był stosowany lek przeciwzapalny i przeciwbólowy kwas 2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propionowy (**89**) – Ibuprofen. Związki **92a**, **93a-d** wykazały silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe w porównaniu do Diklofenaku, przy zminimalizowanym działaniu wrzodotwórczym. [29] Dodatkowo otrzymane pochodne były przebadane na aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Klebsiella pneumoniae* i wykazały aktywność porównywalną do Ciprofloksacyny – leku referencyjnego (MIC 6,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Wykazały również aktywność przeciwgrzybiczą wobec grzybów: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium maneffei* i *Trichophyton mentagrophytes*.

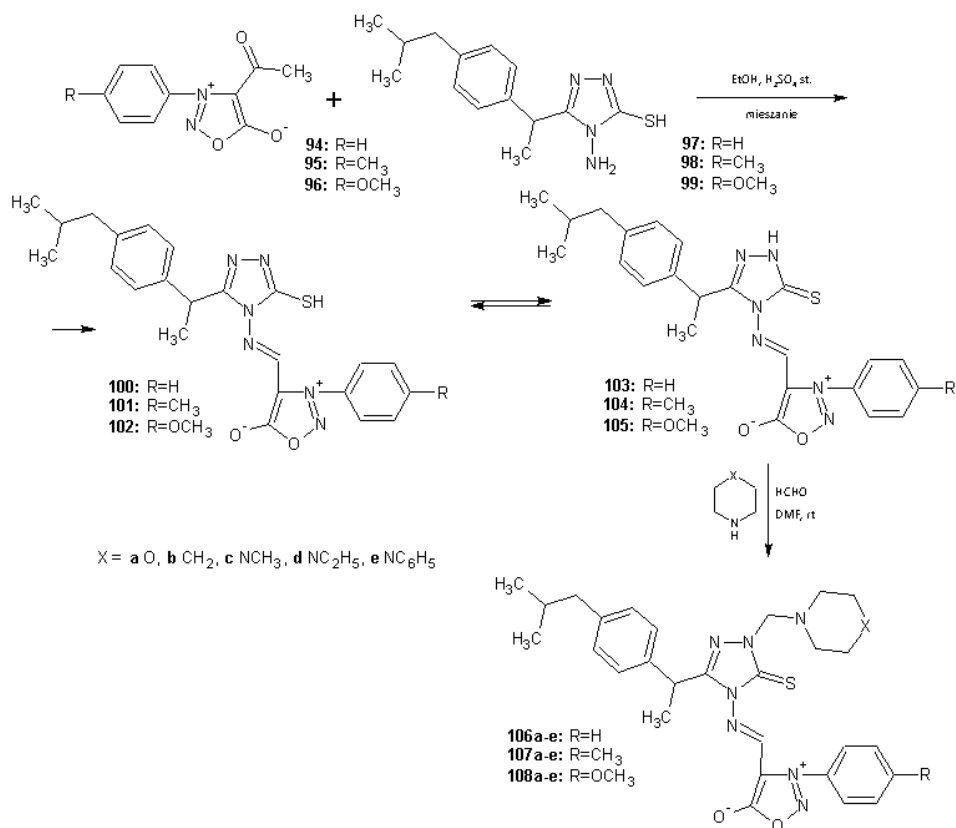


	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
<b>92a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	CHCO <sub>2</sub> Et
<b>93a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-
<b>93b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	-
<b>93c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-F	-
<b>93d</b>	H	SCH <sub>3</sub>	3-Cl	-

Schemat 21. Synteza pochodnych 2-tiookso-1,3,4-oksadiazolu

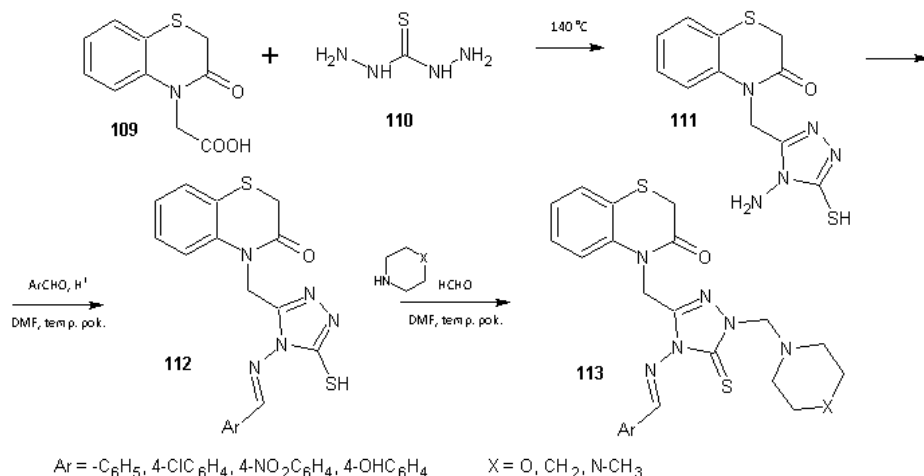
Scheme 21. Synthesis of 2-thioxo-1,3,4-oxadiazole derivatives

Kalluraya i Shabaraya otrzymali serię nowych zasad Schiffa **103-105** i Mannicha **106-108**, pochodnych sydnonu [30]. Zasady Mannicha, zawierające w swojej strukturze piperydynę lub morfolinę wykazały obiecującą aktywność przeciwbólową i przeciwzapalną (Schemat 22). Najwyższą aktywność, porównywalną do leku referencyjnego – Indometacyny wykazała zasada Schiffa **105** oraz zasady Mannicha **106a,b**, **107a** i **108a**.



Schemat 22. Synteza pochodnych sydnonu  
 Scheme 22. Synthesis of sydnone derivatives

Nową serię zasad Schiffa **112** i Mannicha **113**, pochodnych 4-[(4-amino-5-sulfanylo-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metylo]-2H-1,4-benzotiazyn-3(4H)-onu (**111**) otrzymali indyjscy naukowcy [31]. W testach na aktywność przeciwbólową i przeciwzapalną okazały się mniej aktywne niż substrat – kwas (3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-benzotiazyn-4-yl)octowy (**109**), który wykazywał aktywność porównywalną do stosowanych leków – Pentazocyny lub Indometacyny (Schemat 23).



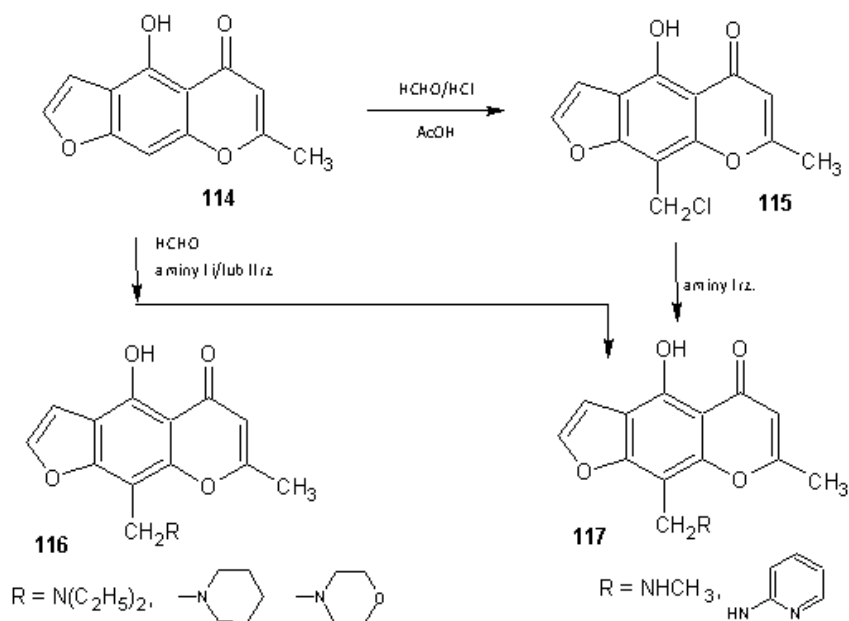
Schemat 23. Synteza pochodnych 3-tioksa-1,2,4-triazolu

Scheme 23. Synthesis of 3-thioxo-1,2,4-triazole derivatives

## 5. ZASADY MANNICHA O RÓŻNORODNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

### Aktywność przeciwwirusowa

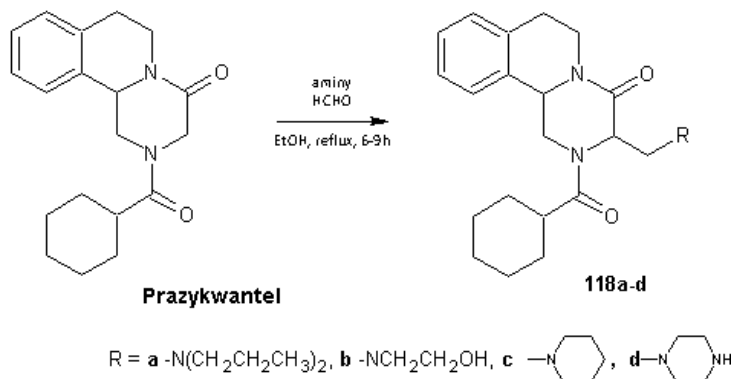
Wisnagina (**114**) jest furochromonem wyizolowanym z Aminka egipskiego (*Ammi visnaga*). Zasady Manniccha [32], pochodne wisnaginy, amin pierwszo-, drugorzędowych oraz formaldehydu (Schemat 24) wykazywały umiarkowaną aktywność w badaniach na afrykańskich zielonych małpach wobec wirusów *Herpes simplex I* (minimalne stężenie 0,01 mg/mL) oraz cytotoksyczność powodującą zanik ok 50% monowarstw komórek utworzonych wokół płytek wywołanych przez *Herpes simplex I* (CD<sub>50</sub> = 0,20 mg/mL).



Schemat 24. Synteza pochodnych benzofuranu  
 Scheme 24. Synthesis of benzofuran derivatives

### Aktywność przeciwoznaczca

Prazykwantel – lek przeciwoznaczca, został użyty jako substrat w syntezie zasad Mannicha (Schemat 25). Spodziewano się uzyskać związki o silniejszym działaniu przeciwoznaczczym i zmniejszonym nasileniu działań niepożądanych. Aktywność *in vitro* badano na gatunku przywry *Schistosoma mansoni* [33]. Związki **118a** i **b** według autorów mogą być obiecującymi lekami przeciwoznaczczymi, zarówno same jak i w połączeniu z Prazykwantelem. Obecnie trwają dalsze badania *in vivo*, na zwierzętach zarażonych *Schistosoma mansoni*.

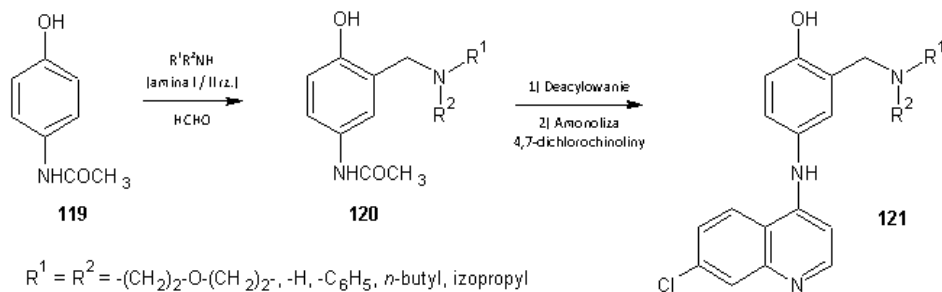


Schemat 25. Synteza pochodnych Prazykwantelu

Scheme 25. Synthesis of Praziquantel derivatives

### Aktywność przeciwmalaryczna

Serię zasad Mannicha (Schemat 26), pochodnych chinoliny **121**, otrzymali Singh i in. [34]. Zostały one przebadane *in vitro* i *in vivo* na aktywność antymalaryczną przeciwko opornym na chlorochinę szczepom *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium yoelii*. Najwyższą aktywność w testach *in vitro* i *in vivo*, w dawce 500 mg/kg, wykazał związek **121** z podstawnikiem morfolinometylowym.



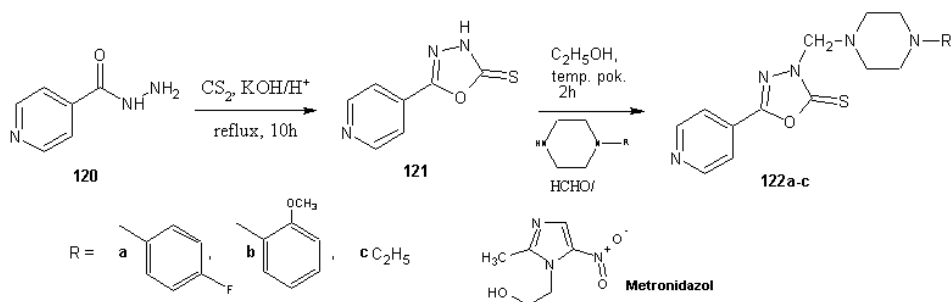
Schemat 26. Synteza pochodnych 4-anilinochinoliny

Scheme 26. Synthesis of 4-anilinoquinoline derivatives

### Aktywność przeciwpierwotniakowa

Pochodne 2-tiokso-3H-5-(pirydyn-4-ylo)-1,3,4-oksodiazolu zawierające w pozycji 3 podstawniki piperazynometylowe **122a-c** (Schemat 27) były skuteczniejsze *in vitro* przeciw pierwotniakowi *Entamoeba histolytica*, w porównaniu z Metronidazolem, lekiem referencyjnym [35]. Dodatkowo związki wykazały cytotoksyczność ( $\text{IC}_{50} = 2,5\text{--}250 \mu\text{M}$ ) wobec linii ludzkiego raka piersi MCF-7.

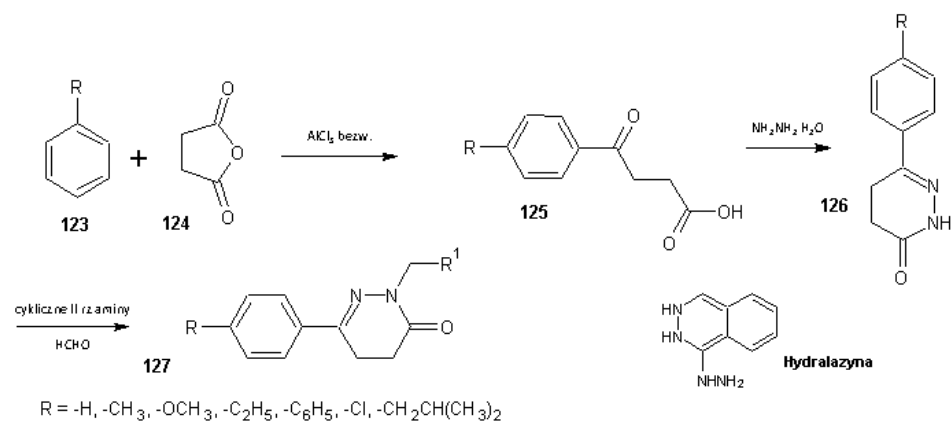




Schemat 27. Synteza pochodnych 2-tiokso-1,3,4-oksadiazolu  
 Scheme 27. Synthesis of 2-thioxo-1,3,4-oxadiazole derivatives

### Aktywność hipotensyjna

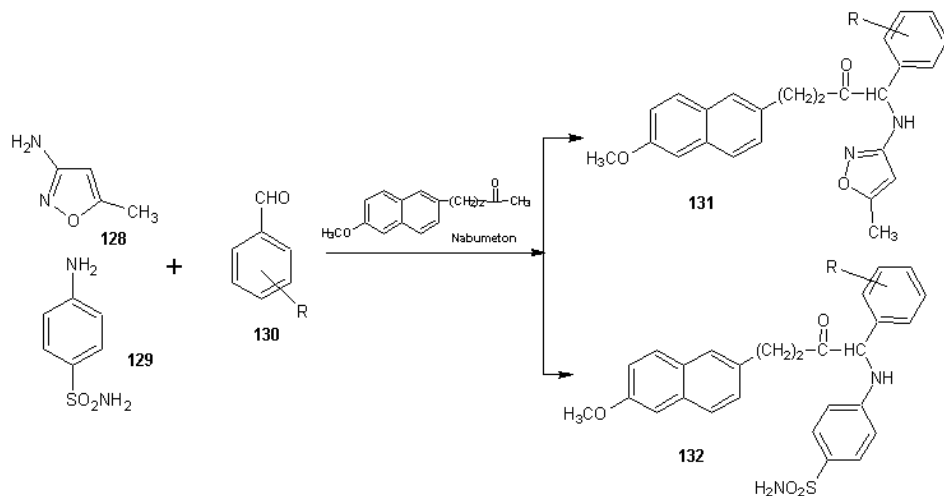
Indyjscy naukowcy [36] otrzymali zasady Mannicha, pochodne pirydazyn-3(2H)-onu w reakcji 6-fenylpodstawionego – 4,5-dihydropirydazyn-3-onu z II-rzędowymi aminami i formaldehydem (Schemat 28). Były one testowane na aktywność hipotensyjną przy użyciu nieinwazyjnej metody pomiaru ciśnienia tętniczego u myszy metodą Tail Cuff. Związkiem referencyjnym w testach była Hydralazyna (MAP = 96,16 ± 4,70). Najwyższą aktywność hipotensyjną wykazały związki **127** zawierające w pozycji 2 podstawniki: piperazyno-, N-fenotiazyno-, N-(1,2,4-triazolo-), morfolino-, N-metylopiperazyno- oraz pirolidynometylowe. Obecność grupy metylowej czy etylowej w pozycji 6 pierścienia fenylowego w związku **127** wpływała na obniżenie ciśnienia.



Schemat 28. Synteza pochodnych pirydazonu  
 Scheme 28. Synthesis of pyridazine derivatives

## Aktywność przeciwcukrzycowa

Wong i in. [37] otrzymali w reakcji „one pot” zasady Mannicha, zawierające w swojej strukturze cząsteczkę Nabumetonu – leku przeciwzapalnego i przeciwbólowego (Schemat 29). Otrzymane związki **131**, **132** wykazywały aktywność przeciwcukrzycową. Miały zdolność aktywacji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów (PPAR) oraz były inhibitorami alfa-glukozydazy jelitowej. Według autorów związki te mogą być potencjalnymi lekami w leczeniu cukrzycy typu II.



Schemat 29. Synteza pochodnych  $\beta$ -amino ketonów zawierających cząsteczkę Nabumetonu  
 Scheme 29. Synthesis of  $\beta$ -amino ketone containing Nabumetone moiety

## PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono na 29 schematach syntezy oraz aktywność biologiczną wybranych zasad Mannicha – pochodnych różnych układów heterocyklicznych, zaprezentowanych w 35 opublikowanych pracach. Opisane związki wykazywały w testach biologicznych m.in. aktywność: przeciwnowotworową *in vitro*, antyoksydacyjną, przeciwpadaczkową, przeciwbólową i przeciwzapalną i inną, wobec stosowane leki.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Nowicka, H. Liszkiewicz, W.P. Nawrocka, *Wiad. Chem.*, 2014, **3-4**, 161.
- [2] S.A. Shahzad, M. Yar, M. Bajda, B. Jadoon, Z.A. Khan, S.A.R. Naqvi, A.J. Shaikh, K. Hayat, A. Mahmmud, N. Mahmood, S. Filipek, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, **22**, 1008.
- [3] S. Ackland, G. Peters, *Drug Resist Updat.* 1999, **2**, 205.
- [4] Y.J. Zhao, W. Wei, Z.G. Su, G.H. Ma, *Int. J. Pharm.*, 2009, **379**, 90.
- [5] V.R. Solomon, C. Hu, H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 1563.
- [6] A.Y. Shaw, C.Y. Chang, M.Y. Hsu, P.J. Lu, C.N. Yang, H.L. Chen, C.W. Lo, C.W. Shiau, M.K. Chern, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 2860.
- [7] A.T. Taher, N.A. Khalil, E.M. Ahmed, *Arch. Pharm. Res.*, 2011, **34**, 1615.
- [8] A. Chaundhary, P.P. Sharma, G. Bhardwaj, V. Jain, P.V. Bharatam, B. Shrivastav, R.K. Roy, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 5654.
- [9] D. Sunil, A.M. Isloor, P. Shetty, B. Chandrakantha, K. Satyamoorthy, *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 1024.
- [10] R.M. Kumbhare, K.V. Kumar, M.J. Ramaiah, T. Dadmal, S.N.C.V.L. Pushpavalli, D. Mukhopadhyay, B. Divya, T.A. Devi, U. Kosurkar, M. Pal-Bhadra, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4258.
- [11] G. Hu, G. Wang, N. Duan, X. Wen, T. Cao, S. Xie, W. Huang, *Acta. Pharm. Sinc. B*, 2012, **2**, 312.
- [12] F.P.G. Euzebio, F.J.L. dos Santos, D. Pilo-Veloso, A.F.C. Alcantara, A.L.T.G. Ruiz, J.E. de Carvalho, M.A. Foglio, D.L. Ferreira-Alves, A. de Fatima, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 8172.
- [13] G Bartosz, *Druga twarz tlenu*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2008.
- [14] L. Ma, Y. Xiao, C. Li, Z.L. Xie, D.D. Li, Y.T. Wang, H.T. Ma, H.L. Zhu, M.H. Wang, Y.H. Ye, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 6763.
- [15] N.G. Li, S.L. Song, M.Z. Shen, Y.P. Tang, Z.H. Shi, H. Tang, Q.P. Shi, Y.F. Fu, J.A. Duan, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 6919.
- [16] R.V. Satyendra, K.A. Vishnumurthy, H.M. Vagdevi, K.P. Rajesh, H. Manjunatha, A. Shruthi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 3078.
- [17] J. Obniska, K. Kamiński, *Acta Pol. Pharm.*, 2006, **63**, 101.
- [18] J. Obniska, I. Chlebek, J. Pichór, M. Kopytko, K. Kamiński, *Acta Pol. Pharm.*, 2009, **66**, 639.
- [19] J. Obniska, K. Kamiński, I. Chlebek, *Acta Pol. Pharm.*, 2009, **66**, 663.
- [20] J. Obniska, H. Byrtus, K. Kamiński, M. Pawłowski, M. Szczesio, J. Karolak-Wojciechowska, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 6134.
- [21] H. Byrtus, J. Obniska, A. Czopek, K. Kamiński, M. Pawłowski, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 6149.
- [22] J. Obniska, S. Rzepka, K. Kamiński, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 4872.
- [23] K. Kamiński, J. Obniska, I. Chlebek, B. Wiklik, S. Rzepka, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 6821.
- [24] K. Kamiński, J. Obniska, I. Chlebek, P. Liana, E. Pękala, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **66**, 12.
- [25] A.A. Kulkarni, S.B. Wankhede, N.D. Dhawale, P.B. Ydav, V.V. Deore, I.D. Gonjari, *Arabian J. Chem.*, 2013 (in press).
- [26] K. Wiglusz, L. Trynda-Lemiesz, *Postępy farmacji*, 2011, **1**, 20.
- [27] A.A. Radwan, K.E.H. elTahir, *Arch. Pharm. Res.*, 2013, **36**, 553.
- [28] E.P. Jesudason, S.K. Sridhar, E.J.P. Malar, P. Shanmugapandiyam, M. Inayathullah, V. Arul, D. Selvaraj, R. Jayakumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 2307.
- [29] K. Manjunatha, B. Poojary, P.L. Lobo, J. Fernandes, N.S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 5225.
- [30] Nithinchandra, B. Kalluraya, S. Aamir, A.R. Shabaraya, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **54**, 597.
- [31] J. Gowda, A.M.A. Khader, B. Kalluraya, P. Shree, A.R. Shabaraya, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4100.

- [32] O.M. Abdelhafez, N.A. Abedelatif, F.A. Badria, Arch. Pharm. Res., 2011, **34**, 1623.
- [33] M.M. Kamel, M.M. Anwar, A.M. Soliman, H.F. Abdel-Hamid, Res. Chem. Intermed, 2013, **39**, 3417.
- [34] B. Singh, D.Chetia, S.K. Puri, K. Srivastava, A. Prakash, Med.Chem. Res., 2011, **20**, 1523.
- [35] S.M. Siddiqui, A. Salahuddin, A. Azam, Med. Chem. Res., 2013, **22**, 1313.
- [36] A.A. Siddiqui, R. Mishra, M. Shaharyar, Eur. J. Med. Chem., 2010, **45**, 2283.
- [37] H. Wang, J. Yan, X. Song, L. Fan, J. Xu, G. Zhou, L. Jiang, D. Yang, Bioorg. Med. Chem., 2012, **20**, 2119.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 października 2014