

**SYNTEZY, STRUKTURY I AKTYWNOŚĆ
BIOLOGICZNA POCHODNYCH IMIDAZO[4,5-*b*]
PIRYDINY. CZĘŚĆ II**

**SYNTHESIS, STRUCTURES AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE
DERIVATIVES. PART 2**

**Hanna Liszkiewicz, 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.wojcicka@umed.wroc.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności hipotensyjnej
2. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgruźliczej
3. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwzapalnej
4. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności przeciwbólowej

Podsumowanie

Piśmiennictwo

Dr n. farm. Hanna Liszkiewicz ukończyła Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracuje w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na tutejszym Wydziale. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, imdazo[4,5-*b*]pirydyny, 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.

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.

ABSTRACT

The main goal of this article is to present selected syntheses, structures and a various biological activity of imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives. During the past 20 years the biological activity of imidazo[4,5-*b*]pyridine have been intensively studied.

Based on the review of the chemical literature, it was shown that derivatives of imidazole[4,5-*b*]pyridine showed a multipharmacological effects such as antibacterial effect [20–22] and antituberculosic activity [25–33], nonsteroidal antiinflammatory activity [35–43] and analgesic [44, 45] effect. Among compounds of this class antagonists of angiotensin II receptors that exhibit hypotensive activity are also known [9–11].

Compounds containing imidazo[4,5-*b*]pyridine moiety can be synthesized from different substrates. The most useful starting compounds for the synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridine are derivatives of 2,3-diaminopyridine [1–3].

Keywords: imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives, biological activity, synthesis, structures

Słowa kluczowe: pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny, aktywność biologiczna, syntezy, struktury

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

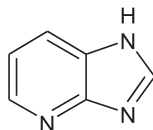
AT1/2	- receptor angiotensynowy typu 1/2 (ang. <i>angiotensin II receptor type 1/2</i>)
PPAR γ	- receptory aktywowane przez proliferatory peroksy-somów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated recep-tors</i>)
NAD	- dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (ang. <i>nicoti-namide-adenine dinucleotide</i>)
NOS	- syntaza tlenku azotu (ang. <i>nitric oxide synthase</i>)
LTA ₄	- leukotrieny A4 (ang. <i>leukotriene A4</i>)
LTB ₄	- leukotrieny B4 (ang. <i>leukotriene B4</i>)
VLA-4	- integryny z grupy VLA-4 (ang. <i>Very Late Antigen</i>)
DIPEA	- N,N-diizopropylomina (ang. <i>N,N-diisopropyl-ethylamine</i>)
TFA	- kwas trifluorooctowy (ang. <i>trifluoroacetic acid</i>)
DCM	- dichlorometan (ang. <i>dichloromethane</i>)
EDC	- 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid (ang. <i>1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide</i>)
HOBT	- hydroksybenzotriazol (ang. <i>hydroxybenzotriazole</i>)
NBS	- N-bromosukcynoimid (ang. <i>N-bromosuccinimide</i>)
THF	- tetrahydrofuran (ang. <i>tetrahydrofuran</i>)
MAPK	- kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen acti-vated protein kinase</i>)
TNF- α	- czynnik martwicy guza (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
IL-1	- interleukina 1 (ang. <i>Interleukin-1</i>)

WPROWADZENIE

W poprzedniej pracy przedstawiono syntezy, struktury, mechanizmy działania farmakologicznego i biologicznego leków oraz wybranych pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny o wysokiej aktywności przeciwrzodowej, przeciwnowotworowej *in vitro* a także antyneurodegeneracyjnej.

W piśmiennictwie chemicznym opisanych jest kilka głównych metod syntezy układu imidazo[4,5-*b*]pirydyny. Można je otrzymać m.in. w reakcjach cyklocondensacji pochodnych 2,3-diaminopirydyny z czynnikami monowęglowymi lub wielowęglowymi [1–3]. Inną możliwością jest dobudowanie pierścienia pirydyny do pierścienia imidazolu [4] lub konwersja pierścieni 6- czy 7-członowych do 5-członowego pierścienia imidazolu [5].

W tej części zostaną zaprezentowane syntezy najbardziej aktywnych pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny o aktywności hipotensyjnej, przeciwbakteryjnej i przeciwgruźliczej, przeciwzapalnej oraz przeciwbólowej.

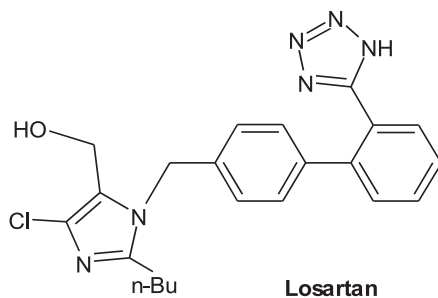


1

Rysunek 1
Figure 1

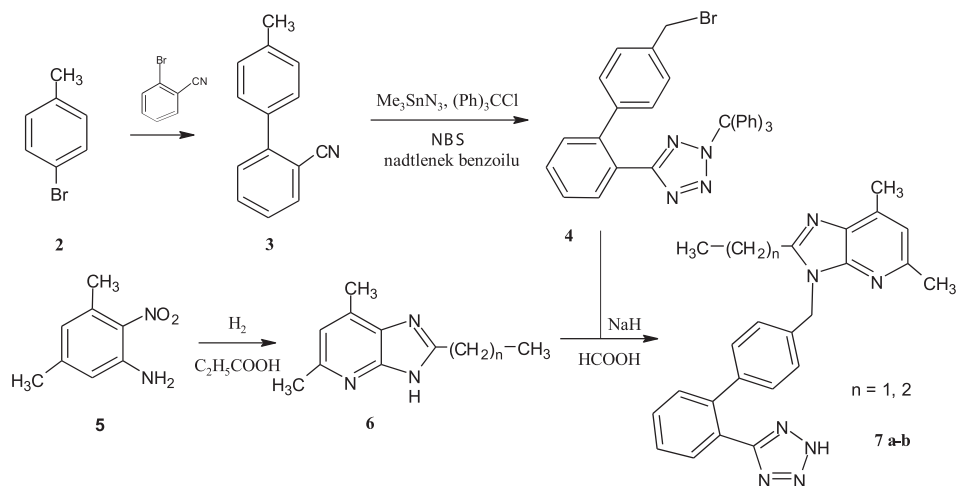
1. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDYNY O AKTYWNOŚCI HIPOTENSYJNEJ

Ważną grupę leków hipotensyjnych stanowią inhibitory receptorów AT1 i AT2 angiotensyny II. W układzie enzymatycznym renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) zachodzi szereg przemian prowadzących do powstania angiotensyny II, która łącząc się z receptorami angiotensynowymi powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a tym samym wzrost ciśnienia krwi. Pierwszym przedstawicielem tej grupy leków jest Losartan [6–8].

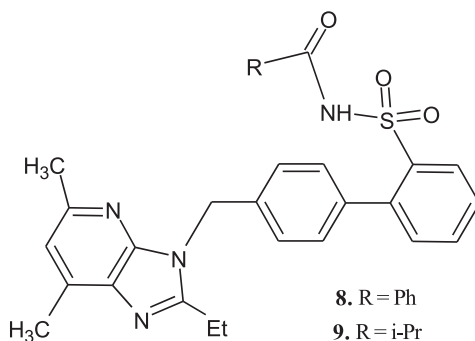


Rysunek 2
Figure 2

Matsuda [9] otrzymał inhibitory angiotensyny II, analogi Losartanu, zawierające w swojej strukturze zamiast pierścienia imidazolowego układ imidazo[4,5-*b*]pirydyny. Najwyższą aktywność hipotensyjną wykazały związki **7a-b** posiadające w pozycji 2 układu imidazopirydynowego podstawniki etylowy lub propylowy.

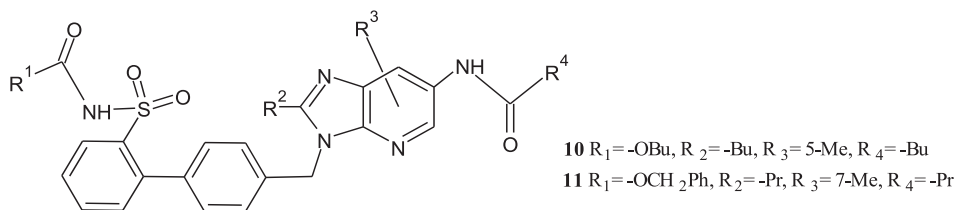


Chakravarty i in. [10] uzyskali związki **8** i **9** o wysokiej aktywności hipotensyjnej, które posiadały silne i wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptora AT1.



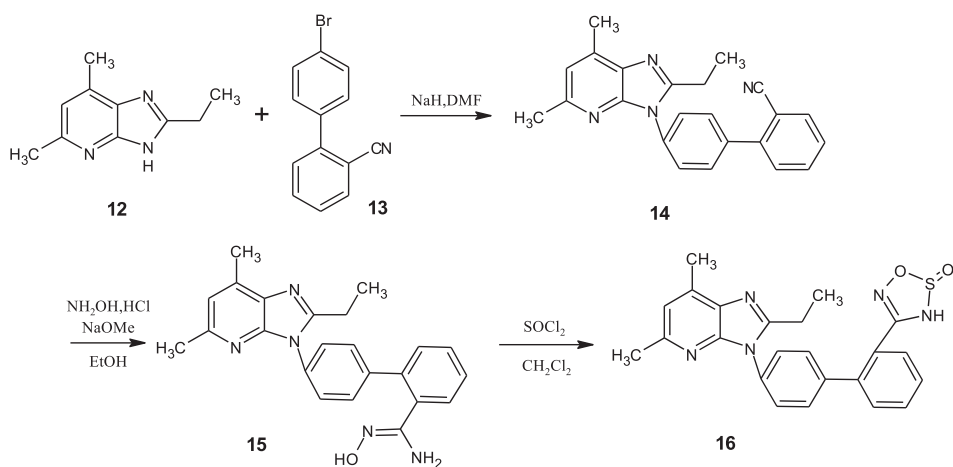
Rysunek 3
Figure 3

Silne powinowactwo do receptorów AT1 i AT2, potwierdzone w badaniach na zwierzętach, wykazały związki **10** i **11** [11].



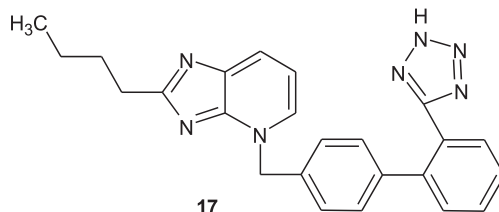
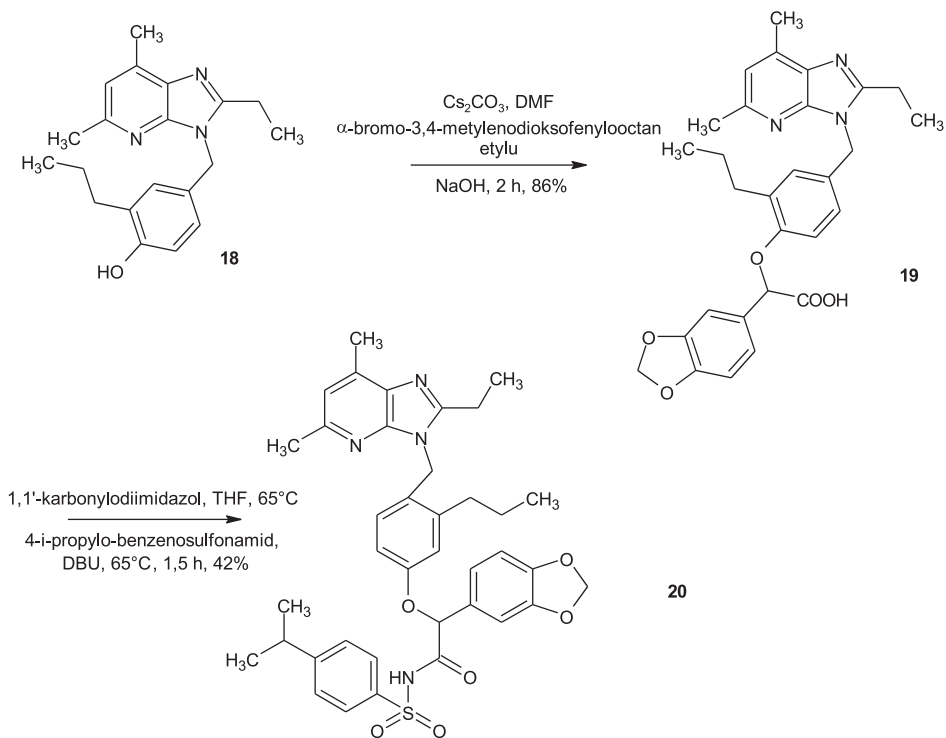
Rysunek 4
Figure 4

Podobną jak Losartan zdolność łączenia się z receptorem AT1, wykazywał związek, przedstawiony wzorem **16** [12].

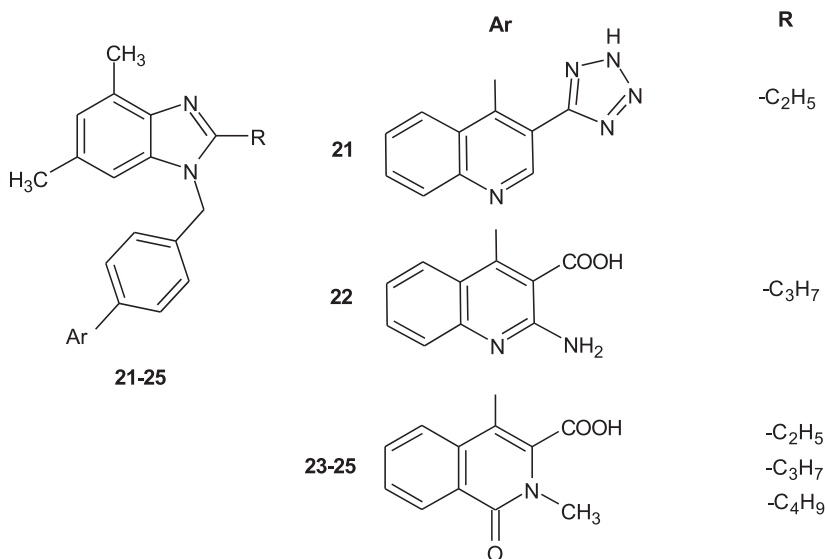


Schemat 2
Scheme 2

2-*n*-Butylo-3-[2'-(1*H*-tetrazo-5-yl)-4-difenylometrylo]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**17**) otrzymana przez Mederskiego [13], a także pochodna **20** otrzymana przez Walsh i in. [14] wykazywały silne działanie antagonistyczne wobec receptora AT1.

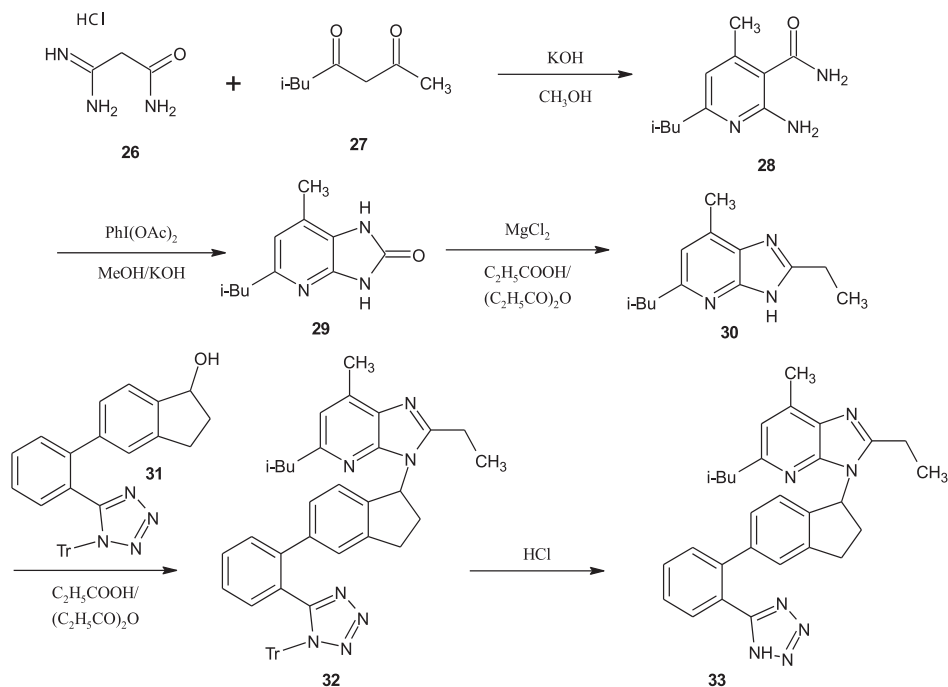
**17**Rysunek 5
Figure 5Schemat 3
Scheme 3

Z serii pochodnych otrzymanych przez Cappelliego i in. [15, 16] najwyższą aktywność hipotensyjną wykazywały związki **21** i **22**.



Rysunek 6
Figure 6

(*S*)-3-(5-(2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)fenyleno)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-2-etylo-5-izobutylo-7-metylo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**33**), otrzymana przez Casimiro-Garcia i in. [17], w badaniach *in vivo* na zwierzętach wykazywała właściwości hipotensyjne oraz przeciwcukrzycowe. Działała ona antagonistycznie wobec receptorów AT₁, i agonistycznie w stosunku do receptorów PPAR γ , które wpływają na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów, a także zwiększają insulinowrażliwość tkanek [18]. Dodatkowo zaobserwowano korzystne działanie na profil lipidowy.



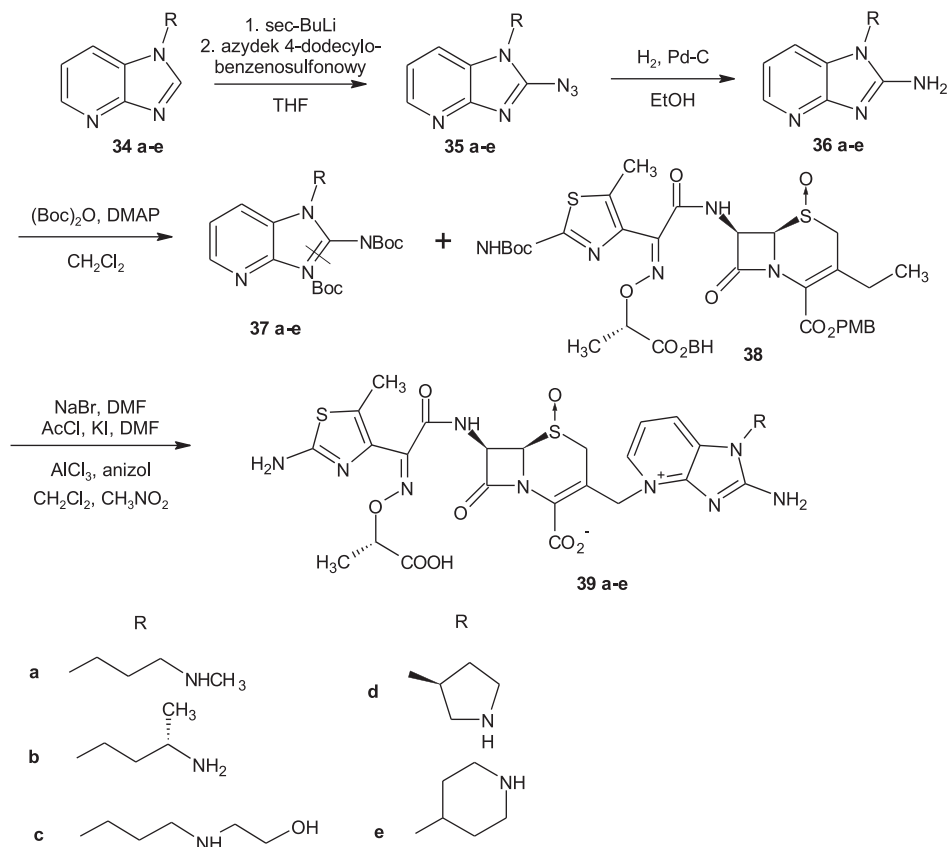
Schemat 4

Scheme 4

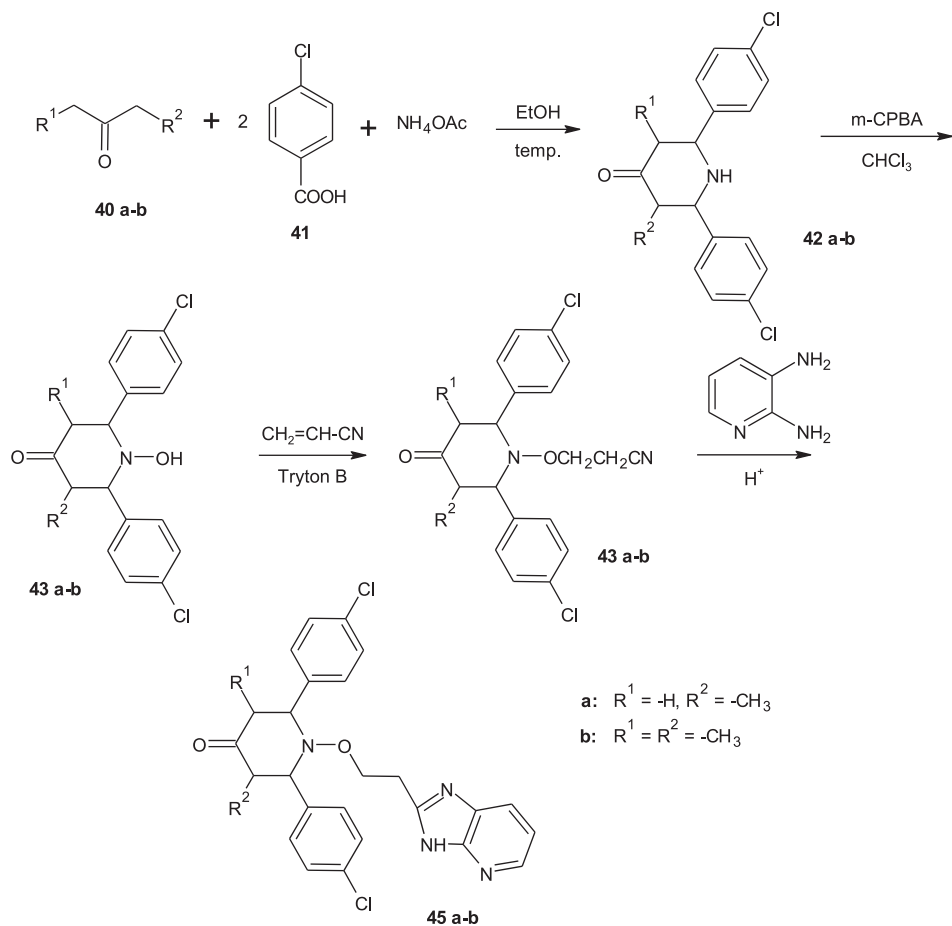
2. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDINY O AKTYWNOŚCI PRZECIWBAKTERYJNEJ I PRZECIWGRUŹLICZEJ

Choroby wywoływane przez bakterie towarzyszą ludzkości od zarania dziejów. Przełomem w ich leczeniu było odkrycie sulfonamidów, a następnie penicyliny [19]. Wydawało się wówczas, że problem chorób wywołanych przez bakterie został ostatecznie rozwiązany. Jednak nieracjonalna antybiotykoterapia, powszechność stosowania antybiotyków w rolnictwie, weterynarii spowodowały występowanie lekooporności na znane leki, w tym antybiotyki. Wymusiło to poszukiwanie skuteczniejszych związków chemicznych, w tym wśród pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny.

Yamawaki i in. [20] zmodyfikowali strukturę antybiotyku: cefepimu z grupy cefalosporyn. Otrzymali serię imidazopirydynowych 7-β-(2-(2-amino-5-chlorotiazol-4-yl)-2-(*Z*)-((*S*)-1-karboxyetyksymino)-acetamido)-cefalosporyn **39a-e**. Najsilniejsze właściwości przeciwbakteryjne wobec szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na ceftazidim oraz aktywność bakteriobójczą wobec *Staphylococcus aureus* i penicylioopornego *Streptococcus pneumoniae* wykazał związek **39a**.

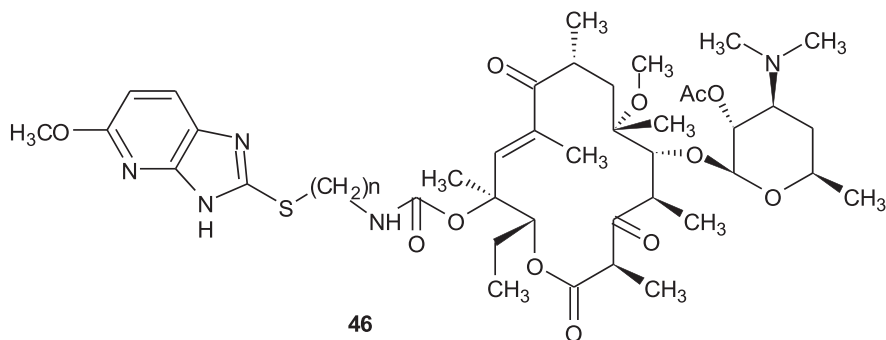

 Schemat 5
 Scheme 5

Aridoss i in. [21] otrzymali serię imidazo[4,5-*b*]pirydinylo-etoksypiperidonów działających przeciwbakteryjnie i przeciwgrzybiczo. Najwyższą aktywność w badaniach *in vitro* wobec szczepów *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* wykazały związki **45 a i b**.



Schemat 6
Scheme 6

Z serii nowych ketolidów (grupa nowych antybiotyków, półsyntetycznych pochodnych erytomycyny), otrzymanych przez Xu i in [22] silne właściwości przeciwbakteryjne wobec erytromycynoopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* wykazał związek **46**.

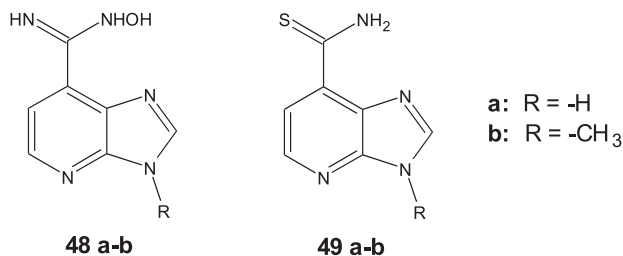


Rysunek 7
Figure 7

Gruźlica, nazywana chorobą Kocha, jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki *Mycobacterium tuberculosis*, rzadziej *Mycobacterium bovis* lub *Mycobacterium africanum*. Ze względu na specyficzną budowę prątków, leczenie gruźlicy jest bardzo trudne [23]. Pierwszym wprowadzonym lekiem w terapii gruźlicy był izoniazyd, który do chwili obecnej jest lekiem pierwszego wyboru. Przypuszcza się, że działa on poprzez hamowanie enzymów oddechowych bakterii, dzięki wbudowywaniu się w miejsce kwasu nikotynowego w cząsteczce NAD [24]. Jednakże bakterie dość szybko uodparniają się na izoniazyd i inne leki. Wymusza to poszukiwanie nowych, skutecznych leków, również wśród pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny.

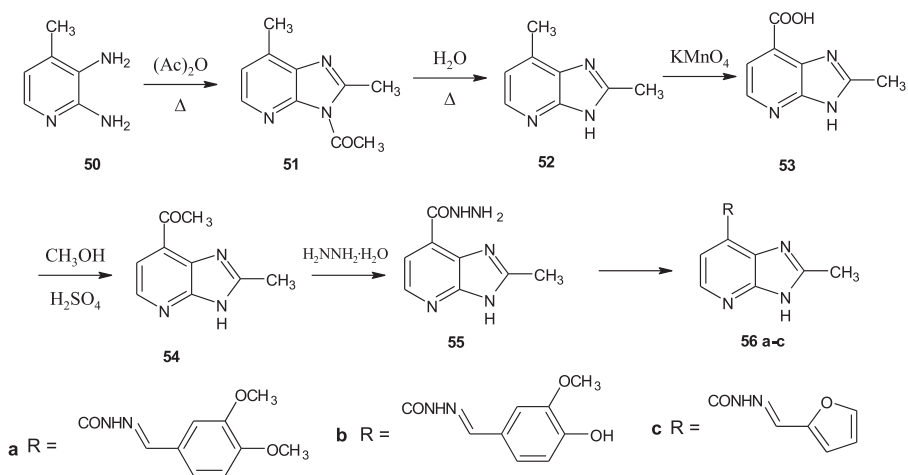
W ostatnich latach szeroko zakrojone badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwgruźliczych, pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny, podjął polski uczony Bukowski ze współpracownikami [25–32]. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny zostały podstawione w pozycjach 2, 3, 7 lub były tricykliczne. Syntezy, struktury chemiczne wybranych związków o wysokiej aktywności przeciwgruźliczej przedstawiono poniżej.

Najwyższą aktywność tuberkulostatyczną *in vitro* wykazały pochodne **48a-b** i **49a-b**, podstawione w pozycji 7 [25].



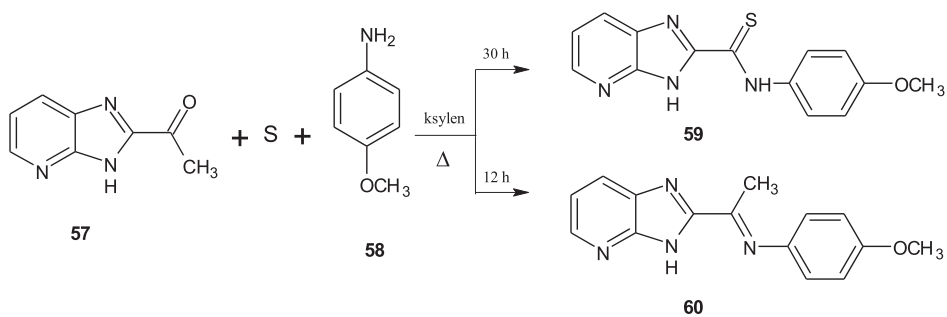
Rysunek 8
Figure 8

Kontynuując prace Bukowski i Janowiec opublikowali syntezę kolejnych wysokoaktywnych związków **56a-c** [26].



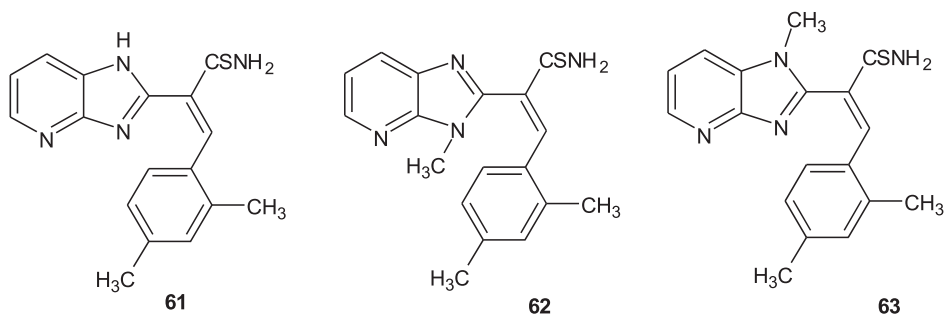
Schemat 7
Scheme 7

Ci sami autorzy [30] otrzymali związki **59** i **60** o wysokiej aktywności przeciwgruźliczej.



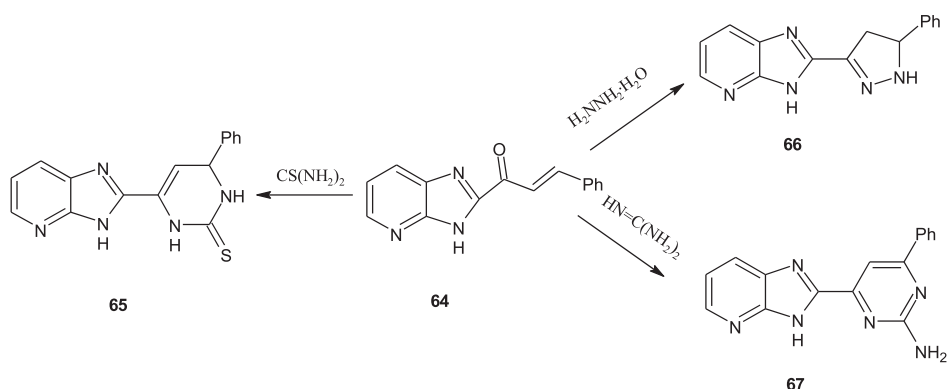
Schemat 8
Scheme 8

Wyjątkowo wysoką aktywność tuberkulostatyczną wobec opornych na klasyczne leki szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wykazywały związki **61–63** [28].



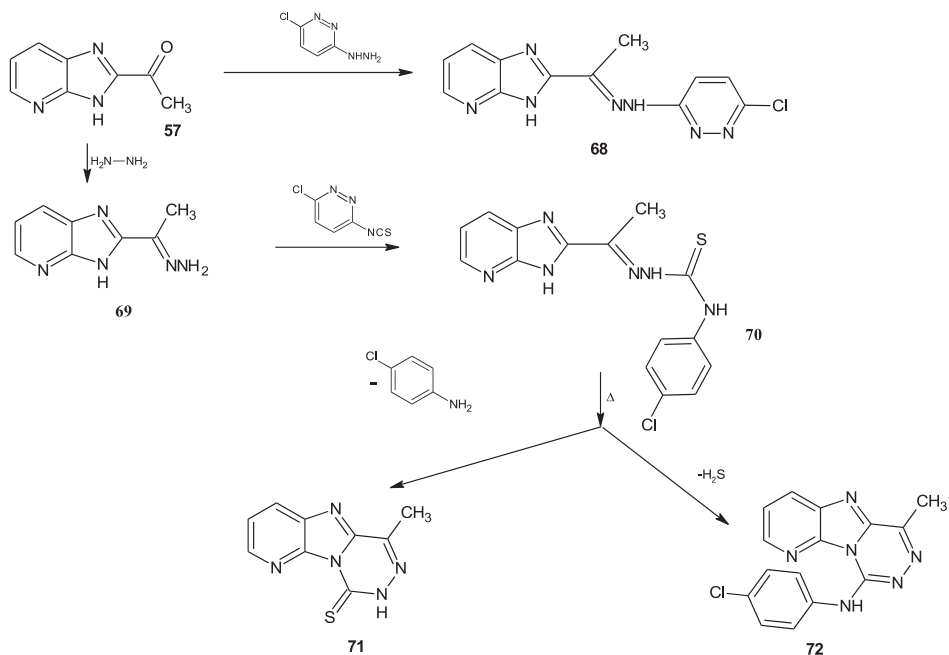
Rysunek 9
Figure 9

Pochodne imidazol[4,5-*b*]pirydyny **65-67**, zawierające w pozycji 2 częściowo uwodornione pierścienie pirymidyny lub pirazyny były również aktywne *in vitro* wobec szczepów *Mycobacterium tuberculosis*, opornych na niektóre stosowane leki [31].



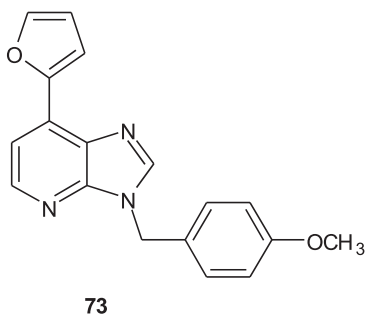
Schemat 9
Scheme 9

W testach na aktywność tuberkulostatyczną szczególnie silne właściwości bakteriostatyczne wykazały: hydrazon **68** oraz tiosemikarbazyd **70** i związki tricykliczne pochodne pirydo[3'2':4,5]imidazo[1,2-*d*][1,2,4]triazyny **71** i **72** [32].



Schemat 10
Scheme 10

W 2011 norwescy naukowcy [33] przedstawili wyniki badań dotyczące analogów purynowych, jako potencjalnych leków w farmakoterapii gruźlicy. Najsilniej działała 1-deazapurna: 7-(furan-2-yl)-3-(4-metoksybenzyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**73**).



73

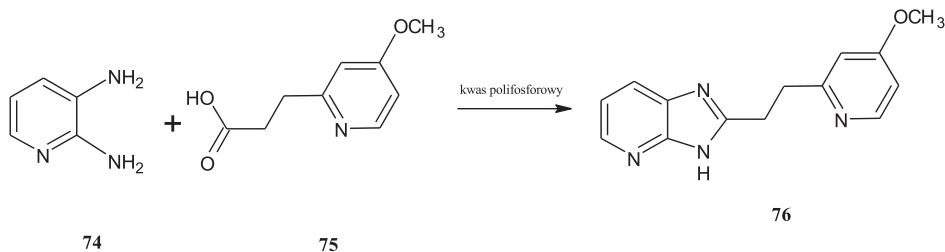
Rysunek 10
Figure 10

3. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDYNY O AKTYWNOŚCI PRZECIWPALNEJ

Stan zapalny jest to odpowiedź obronna organizmu, na bodziec zakłócający jego naturalną homeostazę i może mieć przebieg ostry, a następnie przejść w stan przewlekły [34]. U zdrowych ludzi, proces zapalny wpływa korzystnie – chroni organizm przed czynnikami szkodliwymi. Jednak kontrola zapalenia nie zawsze przebiega właściwie. Czasami jego nasilenie jest zbyt duże i może prowadzić do uszkodzenia tkanek, co w konsekwencji powoduje konieczność rozpoczęcia farmakoterapii.

Indukowalna syntetaza tlenu azotu (iNOS) odpowiada za powstawanie tlenu azotu z L-argininy, w odpowiedzi na działanie czynników prozapalnych. Proces ten pomaga w niszczeniu substancji patogennych, jednak zwiększona ilość tlenu azotu może skutkować nadmiernym rozszerzeniem naczyń krwionośnych i hipotensją. Dlatego indukowalna NOS prawdopodobnie bierze udział w patofizjologii różnych chorób: wstrząsie septycznym, sepsie, przewlekłym zapaleniu stawów, astmie, stwardnieniu rozsianym i schorzeniach jelit o podłożu zapalnym.

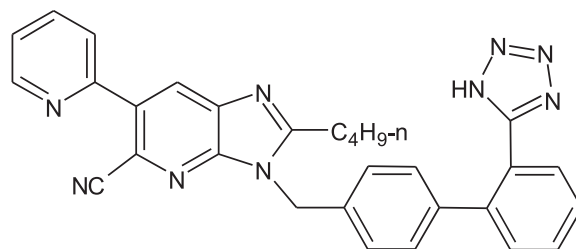
2-[2-(4-Metoksypirydyn-2-yl)-etylo]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pirydyna (**76**), otrzymana i opatentowana przez Ulrich'a i in. [35] jest inhibitorem syntetazy NO (NOS). Lehner i in. [36] stwierdzili, że związek **76** konkurencyjnie wypierał L-argininę z centrum katalitycznego enzymu, przez co w znaczny sposób zmniejszyła syntezę tlenu azotu. Normalizował także zwiększone napięcie naczyń i ciśnienie krwi, poprzez blokowanie uwalniania nadmiaru NO.



Schemat 11

Scheme 11

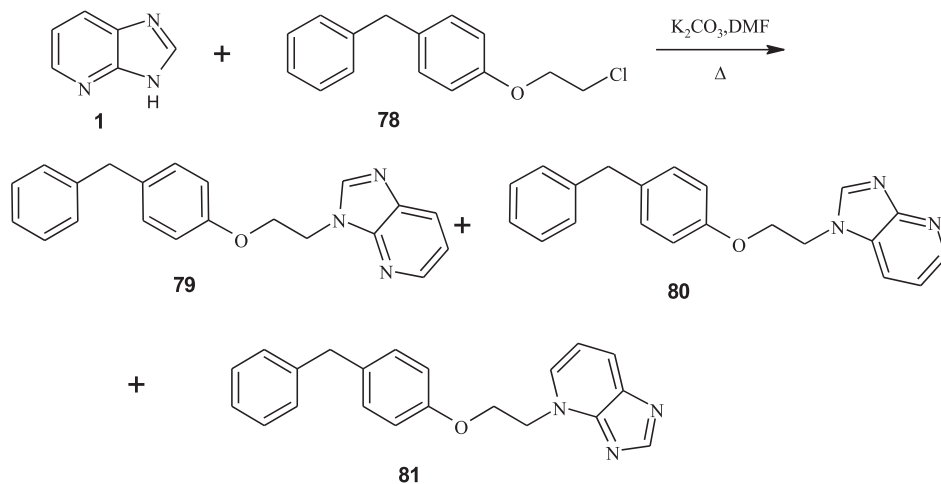
Dalsze badania nad inhibitorami NOS prowadzili Ock i in. [37], a otrzymany przez nich związek **77** (KR-31360), charakteryzował się wysoką aktywnością przeciwzapalną.



77

Rysunek 11
Figure 11

Leukotrieny (LTB_4 – lipidy związane z układem immunologicznym) należą do mediatorów prozapalnych. Posiadają właściwości chemotaktyczne i determinują migrację leukocytów do tkanek objętych procesem zapalnym. LTB_4 są produkowane w granulocytach obojętnochłonnych i monocytach jako wynik hydrolizy leukotrienu A_4 pod wpływem enzymu hydrolazy LTA_4 [24]. Najsilniejszą zdolność inhibicji hydrolazy leukotrienowej A_4 (LTA_4) wykazywał związek **81**, otrzymany przez Penninga i in. [38].



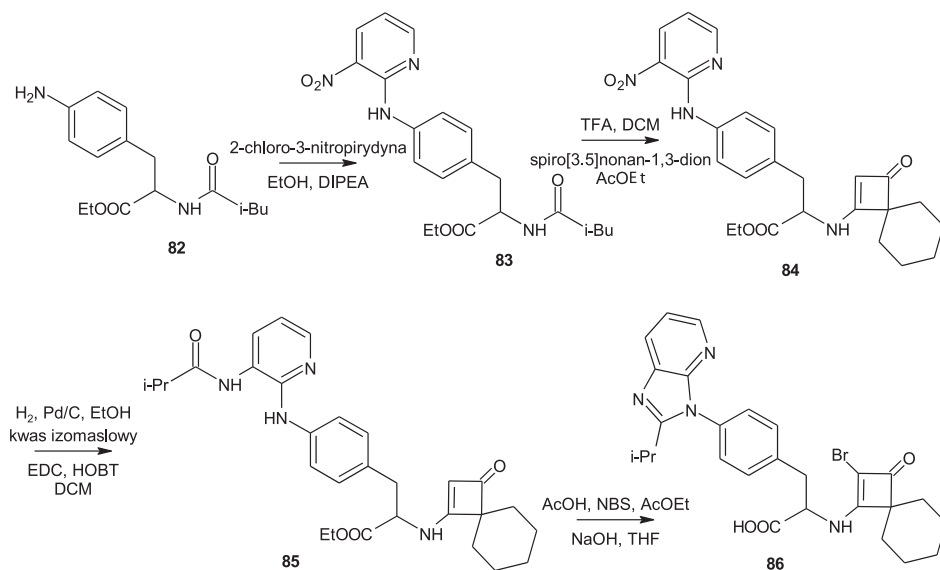
81

Schemat 12
Scheme 12

Integryny VLA-4 (ang. *Very Late Antigen*) są zróżnicowaną grupą cząstek adhezyjnych, występujących na powierzchni komórek: limfocytów T i B, eozynofili, makrofagów. W odpowiedzi na aktywność prozapalnych cytokin, integryny łączą się z immunoglobulinami (ang. *VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1*) obecnymi w śródbłonku naczyń. Cząsteczki VLA-4 są zaangażowane w toczenie, przyleganie

i migrację leukocytów do miejsca zapalnego [39]. Ich blokowanie jest celem terapii stwardnienia rozsianego czy choroby Leśniewskiego-Crohna.

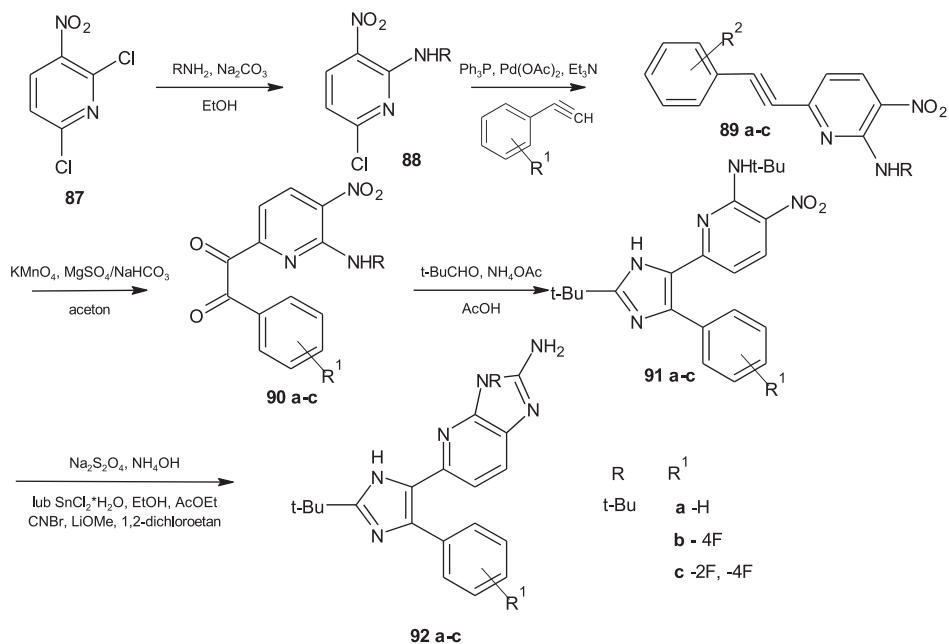
Phillips i in. [40] otrzymali szereg pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyn o właściwościach antagonistycznych w stosunku do VLA-4. Związek **86** w badaniach *in vitro* hamował VLA-4, co powodowało zatrzymanie napływu prozapalnych cytokin do ogniska zapalnego.



Schemat 13
Scheme 13

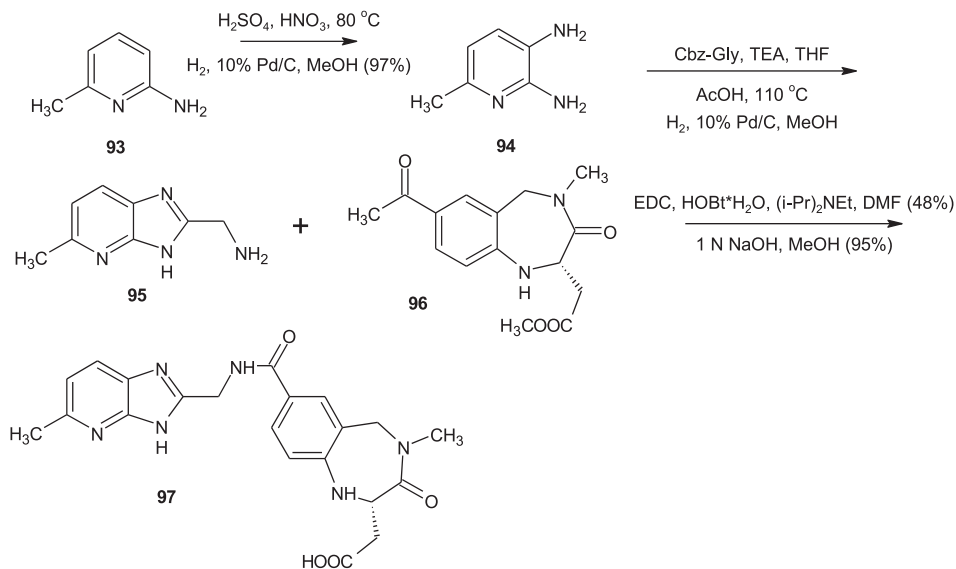
Kinazy aktywowane mitogenem (ang. *Mitogen activated protein kinase*, MAPK) są to enzymy, które biorą udział w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu informacji. Działają na zasadzie kaskady enzymatycznej (kinazy MAPK wraz z substratami białkowymi), aktywowanej odbiorem bodźców zewnętrznych przez receptory, w wyniku której możliwa jest odpowiedź biologiczna komórki [41].

Mader i in. [42] opisali syntezę związku **92b**, który w testach *in vitro* oraz *in vivo* wykazywał właściwości hamujące enzym odpowiedzialny za uwalnianie czynników prozapalnych TNF- α i IL-1.



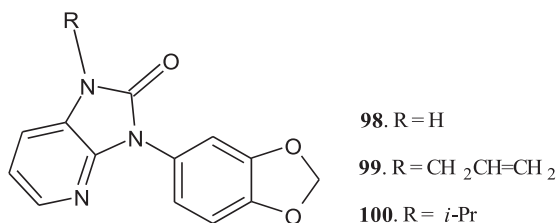
Schemat 14
Scheme 14

Pochodna imidazo[4,5-*b*]pirydyny **97**, zawierająca w swej strukturze benzodiazepinę-1,4, według autorów [43], może być wykorzystywana w leczeniu restenozy (zwężenie leczonej tętnicy po zabiegach angioplastyki). Wykazuje ona działanie antagonistyczne wobec receptora dla białka adhezyjnego, witronektyny ($\alpha v \beta 3$). Jego zablokowanie skutkuje zahamowaniem adhezji i migracji komórek śródbłonna oraz komórek mięśni gładkich tętnic.



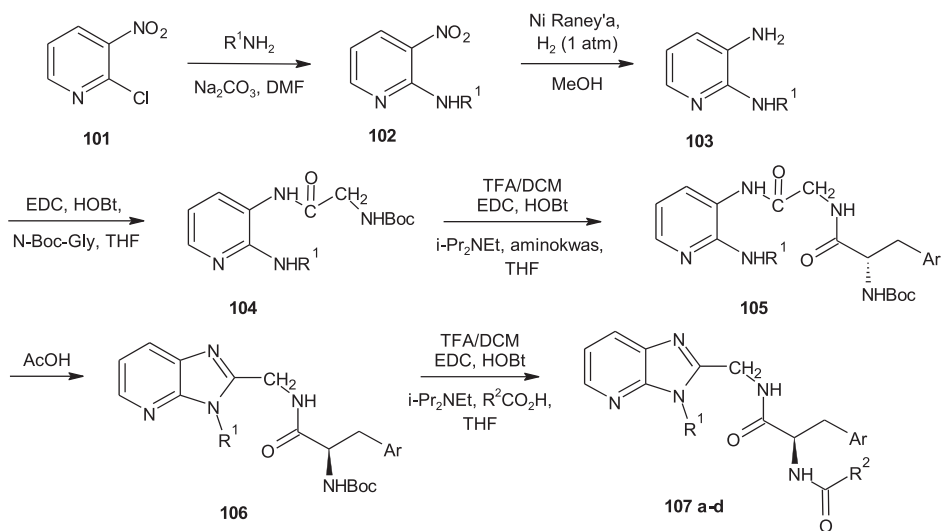
4. POCHODNE IMIDAZO[4,5-*b*]PIRYDYNY O AKTYWNOŚCI PRZECIWBÓLOWEJ

Otrzymane przez Clarka i in. [44] pochodne **98-100**, wykazywały aktywność przeciwbólową zbliżoną do kodeiny i dekstropropoksyfenu, przy braku działania narkotycznego.



Rysunek 12
Figure 12

London i in. [45] otrzymali szereg pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny **107a-d**, które blokowały kanały sodowe (hNav1.7) odpowiedzialne za ból neuropatyczny. Działanie przeciwbólowe zbliżone do meksyletyny oraz indometacyny wykazały pochodne **107a-c**.



Schemat 16
Scheme 16

107	R ¹	R ²	Ar	107	R ¹	R ²	Ar
a	Bn	O-t-Bu	2-CF ₃ -Ph	c			2-Cl-Ph
b		O-t-Bu	2-CF ₃ -Ph	d			2,6-di-F-Ph

PODSUMOWANIE

Brak skutecznych leków w wielu schorzeniach, a także działania uboczne już stosowanych leków, wymuszają poszukiwanie nowych, syntetycznych związków o różnej strukturze chemicznej. Pochodne imidazo[4,5-*b*]pirydyny okazały się być atrakcyjnymi kandydatami na leki innowacyjne.

Na podstawie ponad 40 pozycji piśmiennictwa przedstawiono wybrane syntezy, oraz struktury chemiczne pochodnych imidazo[4,5-*b*]pirydyny o różnorodnej aktywności biologicznej i o różnych mechanizmach działania. Zaprezentowano związki wykazujące wysoką aktywność hipotensyjną, przeciwbakteryjną i przeciwcukrzyczą, przeciwzapalną oraz przeciwbólową.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] K. Bukhryakov, A. Kurkin, M. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2011, **47**, 534.
- [2] D.V. Dekhane, S.S. Pawar, S.V. Gupta, S. Murlidhar, S.N. Thore, *Chin. Chem. Lett.*, 2010, **21**, 519.
- [3] Y. Liu, W. Zhang, L.M. Sayre, *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, **48**, 426.
- [4] J. Wu, X. Xing, G.D. Cuny, *Org. Chem.* 2009, **40**, 203.
- [5] H. Liszkiewicz, W.P. Nawrocka, B. Sztuba, J. Wietrzyk, J. Jaroszewicz, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, *Acta Pol Pharm.*, 2011, **68**, 349.
- [6] P. Naik, P. Murumka, R. Giridhar, M.R. Yadav, *Bioorg. Med. Chem.* 2010, **18**, 8418.
- [7] W. Kostowski, Z.S. Herman, *Farmakologia, Podstawy farmakoterapii*, Wyd. PZWL, Warszawa Wydanie III 2005, Tom I-II.
- [8] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia Leków*, Wyd. PZWL, Warszawa 1999.
- [9] A. Matsuda, J.Y. Nakajima, A. Azumat, M. Tanaka, T.J. Sasaki, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 2919.
- [10] P.K. Chakravarty, E.M. Naylor, A. Chen, R.S.L. Chang, T. Chen, K.A. Faust, V.J. Lott, S.D. Kivlighn, R.A. Gable, G.J. Zingaro, T.W. Shorn, L.W. Schaffer, T.P. Broten, P.K.S. Siegl, A.A. Patchett, W.J. Greenlee, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 4068.
- [11] N.B. Mantlo, D. Kim, D. Ondeyka, R.S.L. Chang, S.D. Kivlighn, P.K.S. Siegl W.J., Greenlee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, **4**, 17.
- [12] D. Kim, N.B. Mantlo, R.S.L. Chang, S.D. Kivlighn, W.J. Greenlee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, **4**, 41.
- [13] W.W.K.R. Mederski, K.G.R. Pachler, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 10549.
- [14] T.F. Walsh, K.J. Fitch, D.L. Williams, K.L. Murphy, N.A. Nolan, D.J. Pettibone, R.S.L. Chang, S.S. O'Malley, B.V. Clineschmidt, D.F. Veber, W.J. Greenlee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 1155.
- [15] A. Cappelli, G. Pericot Mohr, G. Gallelli, M. Rizzo, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Ferrari, F. Makovec, M.C. Menziani, P.G. De Benedetti, G. Giorgi, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 2574.
- [16] A. Cappelli, Gal. Pericot Mohr, G. Giuliani, S. Galeazzi, M. Anzini, L. Mennuni, F. Ferrari, F. Makovec, E.M. Kleinrath, T. Langer, M. Valoti, G. Giorgi, S. Vomero, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 6451.
- [17] A. Casimiro-Garcia, G.F. Filzen, D. Flynn, C.F. Bigge, J. Chen, J.A. Davis, D.A. Dudley, J.J. Edmunds, N. Esmaeil, A. Geyer, R.J. Heemstra, M. Jalaie, J.F. Ohren, R. Ostroski, T. Ellis, R.P. Schaum, C. Stoner, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 4219.
- [18] M. Sokołowska, M.L. Kowalski, R. Pawliczak, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2005, **59**, 472.
- [19] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schaefer-Korting, *Farmakologia i Toksykologia*, Wyd. II, MedPharm Polska, 2010.
- [20] K. Yamawaki, T. Nomura, T. Yasukata, N. Tanimoto, K. Uotani, H. Miwa, Y. Yamano, K. Tekeda, Y. Nishitani, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 1632.
- [21] G. Aridoss, S. Balasubramanian, P. Parthiban, S. Kabilan, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 268.
- [22] P. Xu, L. Liu, X. Chen, Y. Li, J. Liu, Z. Jin, G. Wang, P. Lei, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **41**, 268.
- [23] D. Michałowska-Mitczuk, *Postępy Farmakoterapii*, 2009, **65**, 51.
- [24] W. Janiec, J. Krupińska, *Farmakodynamika*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- [25] L. Bukowski, *Pol. J. Pharmacol., Pharm.*, 1980, **32**, 767.
- [26] L. Bukowski, M. Janowiec, *Pharmazie.*, 1988, **5**, 315.
- [27] L. Bukowski, M. Janowiec, *Pharmazie.*, 1989, **4**, 267.
- [28] L. Bukowski, M. Janowiec, *Pharmazie.*, 1996, **1**, 27.
- [29] L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiec, Z. Andrzejczyk, *Pharmazie.*, 1998, **6**, 373.
- [30] L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiec, Z. Andrzejczyk, *Pharmazie.*, 1999, **54**, 651.
- [31] L. Bukowski, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2002, **7**, 828.

- [32] L. Bukowski, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopec, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2006, **42**, 1358.
- [33] A.D. Khoje, C. Charnock, B. Wan, S. Franzblau, L.L. Gundersen, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 3483.
- [34] S. Maśliński, M. Smagorzewski, *Patofizjologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010.
- [35] W. Ulrich, patent US 2005/0171125A1, www.ip.com (accessed 27.04 2012).
- [36] M.D. Lehner, D. Marx, R. Boer, A. Strub, C. Hesslinger, M. Eltze, W. Ulrich, F. Schwoebel, R.T. Schermuly, J. Barsig, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, **1**, 181.
- [37] J. Ock, S. Kim, K.Y. Yi, N.J. Kim, H.S. Han, J.Y. Cho, K. Suk, *Biochem. Pharm.*, 2010, **79**, 596.
- [38] T.D. Penning, N.S. Chandrakumar, B.N. Desai, S.W. Djuric, A.F. Gasielki, J.W. Malecha, J.M. Miyashiro, M.A. Russell, L.J. Askonas, J.K. Gierse, E.I. Harding, M.K. Highkin, J.F. Kachur, S.H. Kim, D. Villani-Price, E.Y. Pyla, N.S. Ghoreishi-Haack, W.G. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 1137.
- [39] K. Borowska, B. Jędrych, K. Czerny, S. Zabielski, *Pol/Merk. Lek.*, 2006, **XXI**, 362.
- [40] D.J. Phillips, R.J. Davenport, T.A. Demaude, F.P. Galleway, M.W. Jones, L. Knerr, B.G. Perry, A.J. Ratcliffe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 4146.
- [41] M. Krzyżanowska, W. Świątek, B. Fijałkowska, M. Niemiałtowski, A. Schollenberger, *Post. Biol. Komorki*, 2009, **36**, 295.
- [42] M. Mader, A. de Dios, C. Shih, R. Bonjouklian, T. Li, W. White, B. López de Uralde, C. Sánchez-Martinez, M. del Prado, C. Jaramillo, E. de Diego, L. M. Martín Cabrejas, C. Dominguez, C. Montero, T. Shepherd, R. Dally, J.E. Toth, A. Chatterjee, S. Pleite, J. Blanco-Urgoiti, L. Perez, M. Barberis, M.J. Lorite, E. Jambrina, C.R. Jr. Nevill, P.A. Lee, R.C. Schultz, J.A. Wolos, L.C. Li, R.M. Campbell, B.D. Anderson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 179.
- [43] R.M. Keenan, M. Amparo Lago, W. Miller, F. Ali, R. Cousins, L. Hall, S. Hwang, D. Jakas, C. Kwon, C. Loudren, T. Nguyen, E. Ohlstein, D. Rieman, S. Ross, J. Samanen, B. Smith, J. Stadel, D. Takata, L. Vickery, C. Yuan, T. Yue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 3171.
- [44] R.L. Clark, A.A. Pessolano, T.Y. Shen, D.P. Jacobus, H. Jones, V.J. Lotti, L.M. Flataker, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 965.
- [45] C. London, S.B. Hoyt, W.H. Parsons, B.S. Williams, V.A. Warren, R. Tschirret-Guth, M.M. Smith, B.T. Priest, E. McGowan, W.J. Martin, K.A. Lyons, X. Li, B.V. Karanam, N. Jochnowitz, M.L. Garcia, J.P. Felix, B. Dean, C. Abbadie, G.J. Kaczorowski, J.L. Duffy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 1696.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 października 2012