

Tadeusz URBAŃSKI

POSZUKIWANIE NOWYCH LEKÓW

Instytut Chemii i Technologii Politechniki Warszawskiej

Wpłynęło 20 XII 1979 r.

Autor przedstawia prace nad poszukiwaniem nowych leków wśród następujących grup związków:

1. Kwasy hydroksamowe (działanie przeciw gruźlicy, grzybiczy, trypanozomom, nowotworom, działanie hamujące biosyntezę cholesterolu i DNA, rozszerzające naczynia).
2. Pochodne 1,3-oksazyny (działanie przeciw gruźlicy i nowotworom).
3. Pochodne fenyloamidynomocznika (działanie przeciw malarii, działanie anthelmintyczne, działanie farmakodynamiczne).
4. Pochodne sukeynoimidu (działanie psychotropowe).

Автор описывает главным образом собственные работы по поискам новых лекарственных веществ среди следующих групп соединений:

1. Гидроксамовые кислоты (действие против туберкулёза, грибковых заболеваний, трипаносомов, злокачественных опухолей, действие тормозящее биосинтез холестерина и ДНК, действие расширяющее сосуды).
2. Производные 1,3-оксазина (действие против туберкулёза и злокачественных опухолей).
3. Производные фениламидинмочевины (действие против малярии, ангельминтики, действие понижающее давление).
4. Производные сукцинимиды (психотропное действие).

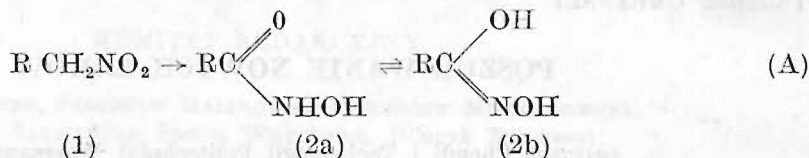
The author describes searching for new drugs, based mainly on his own work. Four groups of compounds are mentioned:

1. Hydroxamic acids (their action is described against: tuberculosis, fungi, trypanosomae, tumour, and the action against biosynthesis of cholesterol and of DNA, activity as vasodilators).
2. Tetrahydro-1,3-oxazines (against tuberculosis, rickettsiae).
3. 5,6-Benzdihydro-1,3-oxazines (against tuberculosis, tumour and some bacteria).
4. Derivatives of phenylamidine urea (against malaria, anthelmintic and pharmacodynamic activity).
5. Derivatives of succinimide (psychotropic activity).

Rozpoczęte w 1948 r. prace autora niniejszej publikacji i jego współpracowników miały na celu znalezienie nowych leków między związkami zawierającymi grupę nitrową lub izomerami nitrozwiązków.

Powstały trzy grupy badanych związków:

I. Kwasy hydroksamowe są izomerami pierwszorzędowych nitrozwiązków, jak to wykazał BAMBERGER [1]. Izomeryzację można wyrazić schematem (A), w którym nitrozwiązek (1) daje w kwaśnym albo zasadowym środowisku kwas hydroksamowy (2), występujący w dwóch postaciach tautomerycznych — ketonowej (2a) i oksymowej (2b):



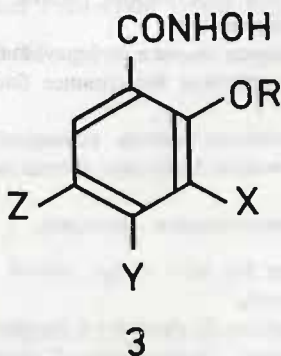
II. Nitrozwiązki heterocykliczne.

III. Pochodne aromatyczne guanidyny.

KWASY HYDROKSAMOWE

Działanie przeciwgruźlicze

W dobie, gdy kwas p-aminosalicylowy (PAS) stał się pierwszym chemoterapeutykem przeciw gruźlicy [2], autor niniejszego artykułu zaproponował stosowanie kwasu salicylohydroksamowego (SH) (3, $\text{X}=\text{Y}=\text{Z}=\text{R}=\text{H}$), w założeniu, że grupa hydroksamowa

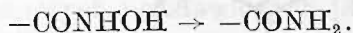


może działać, jako źródło hydroksyloaminy, a ta ostatnia, jak wiadomo z prac GRAEBE [3] i TURSKEGO [4], może być czynnikiem aminującym. Podobnie nitroalkany pierwszorzędowe po izomeryzacji na kwasy hydroksamowe mogą stać się czynnikami aminującymi [5].

Pierwsze badania na zwierzętach eksperymentalnych dały zachęcające wyniki, a dodatnią własnością SH była niska toksyczność: LD_{50} przy podawaniu doustnym wynosiła ponad 3 g/kg [6]. Ponieważ działanie przeciwgruźlicze SH było bardzo słabe, należało szukać bardziej aktywnego związku. W ten sposób otrzymano preparat BSH — kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (3, $\text{X}=\text{Y}=\text{Z}=\text{R}=\text{H}$, $\text{Z}=\text{Br}$), przez bromowanie SH [7]. Preparat ten ujawnił istotnie

działanie przeciwgruźlicze wobec eksperymentalnej gruźlicy u zwierząt i, podobnie jak SH, wykazał bardzo nieznaczną toksyczność [8].

Przyczynę niskiej toksyczności SH i BSH wyjaśnił McISAAC i WILLIAMS [9], którzy stwierdzili, że zarówno SH, jak i BSH ulega w organizmie zwierząt i ludzi detoksykacji polegającej na utworzeniu glikuronidów lub estrów kwasu siarkowego poprzez estryfikację grupy hydroksylowej kwasów SH i BSH (tj. utworzenie związków 3, w których R = reszta kwasu glikuronowego $C_6H_9O_6$ lub SO_3H). Nadto, kwas salicylohydroksamowy i jego pochodne ulegają częściowej zamianie w amidy, wskutek redukcji grupy hydroksamowej:



Amidy wykazują również działanie przeciwgruźlicze, aczkolwiek słabsze niż kwasy hydroksamowe.

BSH dał szereg interesujących wyleczeń przypadków gruźlicy, które były odporne na leczenie streptomycyną [10].

W związku z klinicznym stosowaniem BSH, ECKSTEIN i DOMINIAK [11] opracowali metodę produkcji tego preparatu działaniem stężonego wodnego roztworu hydroksyloaminy na roztwór salicylanu metylu w etanolu.

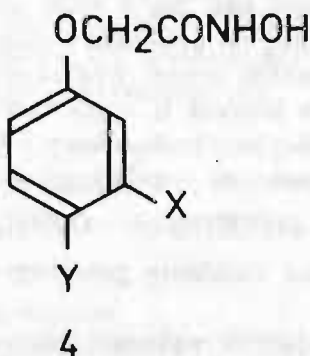
Badania kliniczne w Polsce wykazały, że BSH hamuje powstawanie szczepów *Mycobacterium tuberculosis* ($H_{37}Rv$) opornych wobec streptomycyny i hydrazidu kwasu izonikotynowego (INH) [12, 13]. Kliniczne badania wykonane w Kanadzie wykazały, że BSH hamuje acetylowanie hydrazidu kwasu izonikotynowego, dokonywane przez koenzym A [14] i podwyższa stężenia INH. (Jak wiadomo N-acetylohydrazyd kwasu izonikotynowego jest nieczynny wobec gruźlicy [15]). Zarówno te fakty, jak i wcześniejsze stwierdzenie, że BSH przeciwdziała tworzeniu się prątków opornych wobec streptomycyny i INH, sugerowało stosowanie BSH jako leku pomocniczego. Istotnie, przez szereg lat BSH był z powodzeniem używany w tym charakterze w leczeniu gruźlicy.

BUU-HOI [16] potwierdził działanie przeciwgruźlicze halogenowych pochodnych kwasu salicylohydroksamowego. Później GALE i HAWKINS [17] stwierdzili, że nie tylko pochodne kwasu salicylohydroksamowego mają działanie przeciwgruźlicze, ale również kwasy alifatyczne, mianowicie hydroksamowe pochodne α -aminokwasów: glicyny i β -alaniny. Tak więc kwas β -alanilohydroksamowy jest skuteczny in vivo wobec gruźlicy eksperymentalnej u myszy wywołanej przez szczepy złośliwe *M. tuberculosis* ($H_{37}Rv$). Hydroksamowe pochodne aminokwasów wykazują niską toksyczność (LD_{50} 2,0 g/kg).

Działanie przeciwgrzybicze

Kwas salicylohydroksamowy okazał się substancją przeciwgrzybiczą [18]. Szczególnie skuteczne było stosowanie SH doustnie w grzybicach głębokich skóry u dzieci dotkniętych grzybicą owłosionej części głowy [19]. Interesujący jest fakt, że SH okazał się nieczynny wobec powierzchniowej grzybiczy skóry.

Inną grupą kwasów hydroksamowych działających jako fungicydy okazały się kwasy aryloksyaceto-hydroksamowe (4) i ich pochodne, głównie chlorowane, np. 4, $X=Y=Cl$.



Były one proponowane przeciw grzybom patogennym i atakującym rośliny. Inną grupą kwasów hydroksamowych o interesujących własnościach przeciw grzybom atakującym rośliny okazały się kwasy: benzohydroksamowe i fenylo-acetohydroksamowe oraz ich pochodne podstawione w pierścieniu benzenowym [21].

Obeenie działanie przeciwgrzybicze kwasów hydroksamowych jest ogólnie przyjęte i stanowi przedmiot badań biochemików i mikrobiologów [22-24]. Ostatnio wykonano badania kwasu benzohydroksamowego na grzyby *Candida mycoderma* [25].

Działanie przeciw trypanozomom

EVANS i współpracownicy [26] wykazali, że kwas salicylohydroksamowy jest środkiem skutecznym przeciw pasożytom wywołującym śpiączkę afrykańską (Trypanozomom). Stwierdzono, że większość kwasów hydroksamowych działa skutecznie in vivo przeciw trypanozomom afrykańskim np. *Trypanozomae gambiense* [27-29].

Działanie przeciwnowotworowe

ELFORD [30] zwrócił uwagę, że hydroksylowe pochodne kwasu benzoowego hamują rozwój nowotworów. Własności takie ma również szereg aminowych pochodnych kwasu benzohydroksamowego [31].

Działanie farmakologiczne

Opisane spostrzeżenie, że kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (BSH) hamuje acetylowanie izoniasydu (INH) [14] posłużył Czyżykowi i autorowi niniejszego artykułu do wysunięcia hipotezy, że BSH może hamować biosyntezę cholesterolu. Hipoteza ta była oparta na udowodnieniu, że kwas octowy jest

prekursorem trójterpenu skwalenu [32], ten zaś zamienia się w cholesterol [33]. Należy też wspomnieć, że wcześniej ROBINSON [34] wysunął hipotezę o biosyntezie steroidów z kwasu octowego.

Wobec niskiej toksyczności BSH, podjęte były kliniczne badania wpływu BSH na poziom cholesterolu w osoczu krwi. Wyniki potwierdziły hipotezę [35]. Okazało się, że dawka 3 g dziennie BSH w krótkim czasie obniża poziom cholesterolu przeciętnie o 20%.

Chcąc znaleźć bardziej skutecznie działające pochodne kwasu salicylohydroksamowego, otrzymano szereg halogenowych pochodnych tego kwasu, w tej liczbie wielohalogenowych podstawionych [36]. Doświadczenia na królikach wykazały, że szczególnie aktywne są następujące dwupodstawione kwasy: 3,5-dwubromo- (3, $X=Z=Br$, $Y=R=H$) i 3-bromo-5-fluorosalicylohydroksamowy (3, $X=Br$, $Z=F$, $Y=R=H$). Trójhalogenowe podstawione (np. 3, $X=Z=Br$, $Y=F$, $R=H$) są mniej aktywne.

Pośród monopodstawionych kwasów 5-chlorosalicylohydroksamowy (3, $X=Y=R=H$, $Z=Cl$) okazał się skuteczniejszy niż BSM. Niepodstawiony kwas SH jest prawie zupełnie pozbawiony zdolności hamowania biosyntezy cholesterolu w organizmie żywym.

Ostatnio przebadano kwas 3,5-dwubromosalicylohydroksamowy (3, $X=Z=Br$, $Y=R=H$) [37]. Związek ten obniża glikemię i poziom fosfolipidów u zwierząt doświadczalnych.

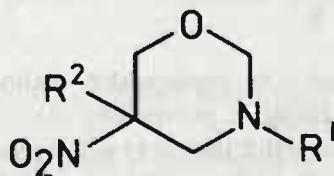
GALE i HYNES [38] ustalili, że kwasy arylohydroksamowe hamują syntezę DNA (kwasu dezoksyrybonukleinowego).

KEHL [39] wykazał, że kwas β -hydroksyloaminocynamoiłohydroksamowy działa rozszerzająco na naczynia krwionośne oraz rozkurczająco na mięśnie gładkie i (w mniejszym stopniu) mięsień serca. Badanie działania szeregu kwasów β -hydroksyloaminofenylopropylohydroksamowych jako środków rozszerzających naczynia krwionośne stanowi przedmiot ostatnich badań [40].

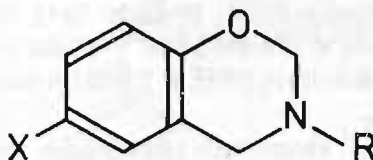
1,3-Oksazyny

Przebadano dwa rodzaje związków, zawierających pierścień heterocykliczny niearomatyczny 1,3-oksazyny:

1. 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazynę (5)



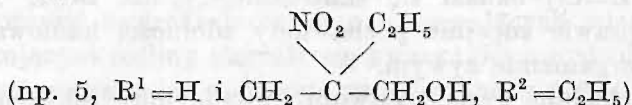
2. Pierścień dihydro-1,3-oksazyny, skondensowany z pierścieniem benzenowym w układ 3,4-dihydro-1,3-2H-benzoksazyny (6):



6

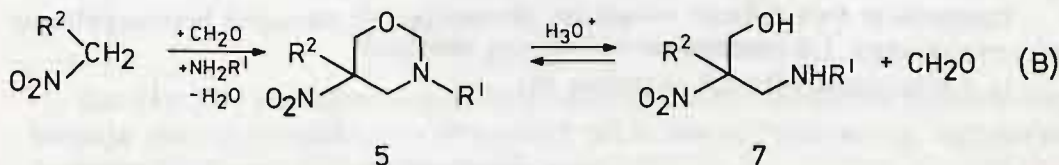
5-NITROTETRAHYDRO-1,3-Oksazyny (5)

Związki tego typu



otrzymali po raz pierwszy HIRST, JONES, URBAŃSKI i współpracownicy [41] w wyniku reakcji 1-nitropropanu z formaldehydem i amoniakiem. Następnie w wielu pracach URBAŃSKI i współpracownicy badali reakcje pierwszorzędowych nitroalkanów z formaldehydem i aminami pierwszorzędownymi. Szereg tych prac opisano w publikacji przeglądowej [42]. Podobną reakcję opisał SENKUS [43].

5-Nitrotetrahydro-1,3-oksazyny wykazują interesujące własności [41], polegające na łatwym otwieraniu się pierścienia 1,3-oksazyny pod wpływem ogrzewania z rozcieńczonym kwasem solnym (szczególnie rozcieńczonym etanolem lub przy naświetlaniu promieniami ultrafioletowymi) [42]. Wydziela się przy tym formaldehyd i powstają γ -aminoalkohole (6):

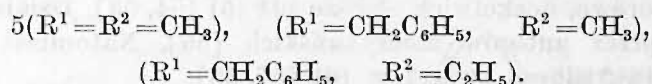


Reakcja jest odwracalna i w środowisku słabo zasadowym aminoalkohol reaguje z formaldehydem, dając z powrotem (5).

Fakt, że grupa CH_2 w pozycji 2 jest aktywna i może odszczepiać się w postaci formaldehydu podsunęła myśl, że formaldehyd wydzielony w żywym organizmie ze związków (5) może działać metylująco lub tworzyć wiązania sieciujące (mostki metylenowe).

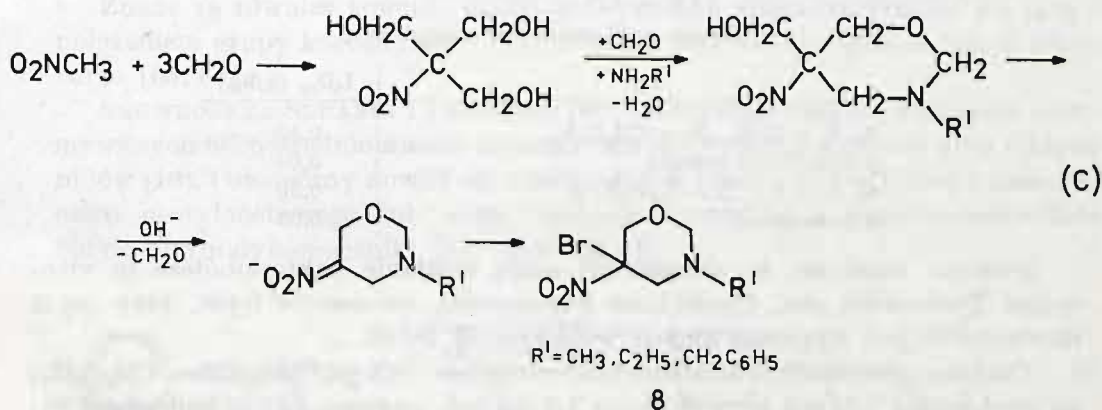
Istotnie okazało się, że związki (5) mają wyraźne działanie biologiczne. Początkowe badania wskazywały na czynność przeciwegzyczą i przeciw rickettsjom [44, 45], związki te wykazują też wyraźne działanie przeciwnowotworowe [46-48]. Wyniki badań 110 związków typu (5) zebrano w publikacji podsumowującej [49]. Działanie przeciwnowotworowe badano in vitro przez oznaczanie aktywności dehydrogenazy komórek nowotworowych: *ehrlich ascites carcinoma* i *amyltal ascites sarcoma*. Badania in vivo dokonywano na białych myszach wobec tych samych nowotworów oraz *Nemeth-Kellner lymphoma*, szczepionych podskórnice.

Niektóre spośród związków (5) w 70% hamują rozwój tkanek nowotworowych in vivo. Szczególnie aktywnymi okazały się związki następujące:



5-Bromo-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny (8) okazały się substancjami skutecznymi przeciw niektórym pasożytom, np. *Trichomonas vaginalis* i *Entamoeba moshkovskii* [50].

Związki te otrzymuje się w drodze następujących przemian (reakcja C):

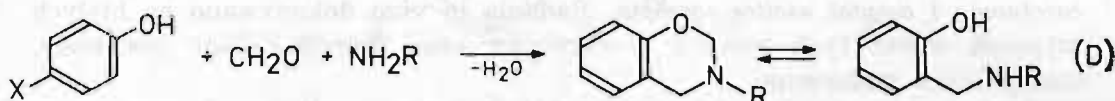


Pochodna benzyłowa ($R^1=CH_2C_6H_5$) wykazywała najmniejszą toksyczność ($LD_{50} = 381$ mg/kg) i wysoką aktywność wobec *Trichomonas vaginalis* in vitro. W stężeniu 20/ml zabijała 50% pasożytów po upływie 10 min. Stężenie 4/ml dawało ten sam efekt po 30 min. Podobne wyniki uzyskano wobec *Entamoeba*.

3,4-DIHYDRO-1,3-2H-BENZOKSAZYN Y (6)

Związki te są znane już od 1900 r., gdy BETTI [51] otrzymał je, działając alifatycznym aldehydem i pierwszorzędową aminą na α -naftol. Następnie układ ten otrzymano przez kondensację aldehydu salicyłowego z aniliną i cyjankiem potasu [52].

W późniejszym okresie BURKE ze współpracownikami [53] opracował prostą i wydajną metodę otrzymywania tych związków, wychodząc z para-substytucyjnych fenoli, formaldehydu i amin pierwszorzędowych (reakcja D). Podobnie jak związki (4), pochodne benzoksazyn (6) mają zbliżone własności chemiczne: pierścień 1,3-oksazyny otwiera się pod wpływem ogrzewania z rozcieńczonym kwasem solnym. Reakcja jest odwracalna.



Podobnie jak związki (5), pochodne benzoksazyn (6) mają wyraźne działanie przeciwnowotworowe, aczkolwiek słabsze niż (5) [54, 55]. Działanie takie było potwierdzone przez autorów amerykańskich [56]. Natomiast wyraźne jest działanie przeciwcukrzycze związków (6) [57, 58].

Szczególnie korzystne działanie wykazywały związki (6, X = C₆H₅, R = CH₂C₆H₅ i X = Br, R = C₆H₅Br -p), zbliżone do streptomycyny, ale słabsze niż hydrazyd kwasu izonikotynowego in vivo wobec myszy i świnek morskich. Uderzająca jest niska toksyczność związków (6), znacznie niższa niż toksyczność fenoli, których są pochodnymi:

Tabela 1. Toksyczność związków 6

	LD ₅₀ (g/kg]
6, X = C ₆ H ₅ , R = CH ₂ C ₆ H ₅	0,50
p-hydroksydwufenyl	0,05
6, X = Br, R = C ₆ H ₅ Br -p	0,50
p-bromofenol	0,05

Zarazem ustalono, że związki (6) mają działanie bakteriobójcze in vitro wobec *Escherichia coli*, *Clostridium pneumoniae*, *Salmonella typhi*, przy czym działanie to jest silniejsze aniżeli wyjściowych fenoli.

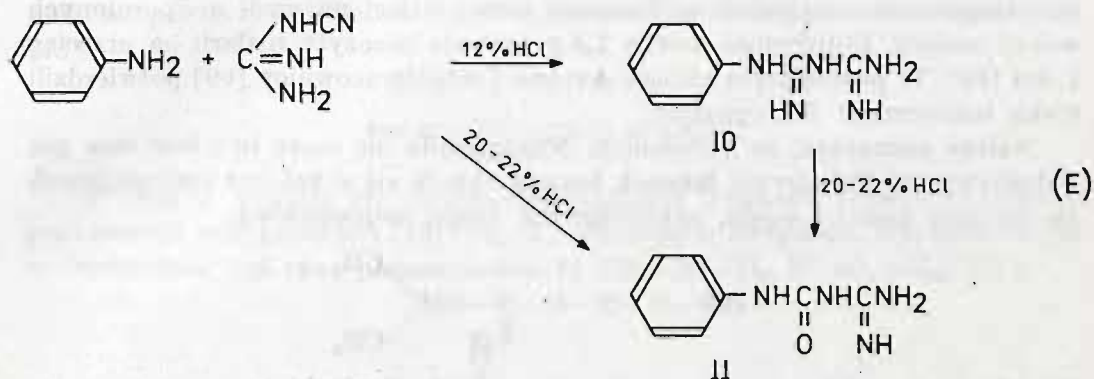
Tak więc odnotowano działanie bakteriobójcze 6 (X = C₆H₅, R = CH₂C₆H₅) na *Escherichia coli* już przy stężeniu 1,9 mg/ml, podczas gdy p-hydroksydwufenyl wymaga stężenia około 20 mg/ml. Mniej wyraźna jest różnica w przypadku 6(X = Br, R = C₆H₅Br -p). W przypadku *Salmonella typhi* stężenie bakteriobójcze wynosi 3,9 mg/ml, podczas gdy p-bromofenol wymaga 31,2 mg/ml.

Należy z tych danych wnioskować, że cyklizacja fenoli na benzoksazyny (6) zmniejsza toksyczność substancji, natomiast zwiększa ich działanie bakteriobójcze.

POCHODNE GUANIDYNY

Jak wiadomo guanylowe podstawniki stanowią istotną część molekuly streptomycyny. Wiadomo też, że pierwszorzędowe aminy aromatyczne i cyjano-guanidyna ogrzewane w rozcieńczonym (ok. 12%) kwasie solnym do wrzenia

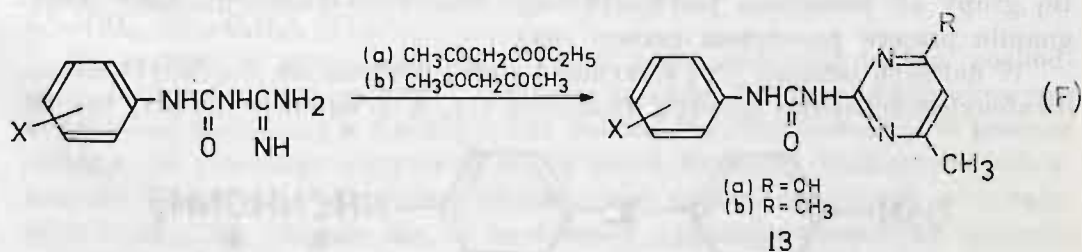
dają biguanidy (10). SKOWROŃSKA-SERAFIN, URBAŃSKI i współpracownicy [59, 60] ustalili, że gotowanie amin z cyjanoguanidyną w bardziej stężonym kwasie solnym (20-22%) daje amidynomoczniki (11) (schemat E), związki mało znane w literaturze i otrzymywane dotąd w drodze bardziej skomplikowanych przemian [61, 62]



Związki (11) można również otrzymać przez hydrolizę biguanidów (10) [60].

Znane są również izomery amidynomoczników charakteryzujące się innym położeniem grupy karbonylowej (12), których otrzymanie opisane jest w literaturze [63, 64].

SKOWROŃSKA-SERAFIN i URBAŃSKI [60] udowodnili budowę związków otrzymywanych bezpośrednio z amin aromatycznych i cyjanoguanidyny albo z biguanidów (10). Ostateczny dowód chemiczny dali w pracy [65], w której działaniem estru acetylooctowego lub acetyloacetonu otrzymali z amidynomoczników fenylo-pirymidynomoczniki (13) — reakcja (F)

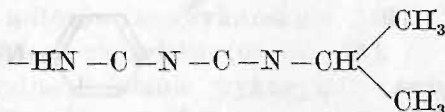


Jest to prosta metoda otrzymywania arylo-pirymidynomoczników. Inna metoda polega na działaniu aryloizocyjaninami na 5-aminopirymidyny.

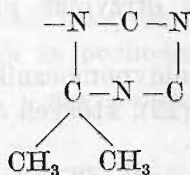
Podobieństwo amidynomoczników do znanego środka przeciwmalarycznego — Paludryny [66], skłoniło autora niniejszego artykułu i współpracowników do wypróbowania substancji jako środka przeciwmalarycznego z pozytywnym skutkiem [67]. Szczególnie skutecznym okazała się nitrowa pochodna (11, X = NO₂), nazwana Nitroguanilem. Znacznie mniej aktywna jest pochodna z grupą aminową (X = NH₂), a zupełnie nieaktywna z chlorowcem (X = Cl, Br).

Toksyczność Nitroguanilu jest znacznie niższa niż Paludryny. Tak więc DL_{50} przy podawaniu doustnym Paludryny wynosi 45 mg/kg, a Nitroguanilu (według danych autorów chińskich [67]) 1200 mg/kg. Późniejsze badania polskie wykazały wyższą toksyczność Nitroguanilu sięgającą 600 mg/kg, wciąż znacznie niższą niż Paludryny. Niska toksyczność substancji zachęciła do przeprowadzenia badań w Tanzanii wobec dzieci na wpół uodpornionych wobec malarii. Pojedyncza dawka 1,3 g usuwała pasożyty malarii na przeciąg 7 dni [68]. W późniejszym okresie AVIADO i współpracownicy [69] potwierdzili niską toksyczność Nitroguanilu.

Należy zaznaczyć, że metabolizm Nitroguanilu nie może być taki sam jak Paludryny. W Paludrynie łańcuch boczny składa się z kolejno zmieniających się atomów azotu i węgla, zakończonych grupą izopropylową:



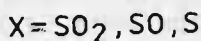
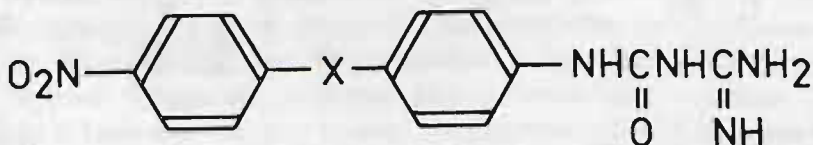
Umożliwia to cyklizację do sym-triazyny przez utlenienie:



W Nitroguanidynie łańcuch zawiera trzy atomy azotu i dwa węgle: $-\text{NH}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}$ i oczywiście powstawanie pierścienia triazyny jest niemożliwe.

Okazało się też, że obecność końcowej grupy amidynowej Nitroguanilu jest konieczne dla biologicznego działania tej substancji. Mianowicie cyklizacja tej grupy do pierścienia pirymidynowego całkowicie usuwa działanie Nitroguanilu przeciw pasożytom malarii [65].

W dalszych pracach [70] otrzymano szereg pochodnych dwufenylosulfonu, dwufenylosulfoksydu i siarczku dwufenyłu (14, $X =$ odpowiednio SO_2 , SO , S).



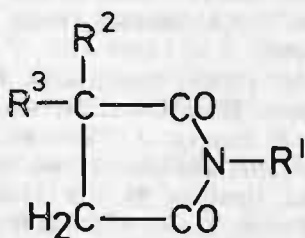
14

Okazało się, że konieczna jest tutaj grupa nitrowa, bez której działalność przeciw malarii zanika. Podobne działanie jak grupa nitrowa ma fluor (zamiast grupy nitrowej) [71]. Jednakże wszystkie te związki wykazały działanie przeciwmalaryczne słabsze niż Nitroguanil.

Zaletą Nitroguanilu jest szeroki wachlarz działania biologicznego. Poza działaniem przeciw malarii, wykazał on silne działanie antyhelmintyczne [72]. Skuteczne w 100% było działanie tej substancji na pasożyty: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobus vermicularis*, *Trichocephalus dispar*. Zanotowano również działanie toksyczne wobec ślimaków roznoszących niektóre pasożyty tropikalne [72] i aktywność wobec *Trypanosomae gambiense* [73].

POCHODNE SUKCYNOIMIDU

W 1951 r. ukazały się publikacje, opisujące działanie przeciwdrgawkowe pochodnych sukcynoimidu (15) [74, 75]. Pierwszym związkiem wprowadzonym w lecznictwie był tzw. phensuximide 15 ($R^1=R^2=H$, $R^3=C_6H_5$) [75].



15

W dalszym ciągu prac ukazał się szereg innych leków, pochodnych sukcynoimidu [76], których najkorzystniejsze działanie w leczeniu napadów, tzw. petit mal przy najniższej toksyczności wykazał ethosuximide o wzorze 15 ($R^1=H$, $R^2=CH_3$, $R^3=C_2H_5$) [77].

Od szeregu lat prowadzone są w Polsce prace nad otrzymaniem pochodnych sukcynoimidu o możliwie skutecznym działaniu przeciwdrgawkowym: w Akademii Medycznej w Krakowie i na Politechnice Warszawskiej. W pracach ośrodka Krakowskiego otrzymano szereg zasad Mannicha pochodnych sukcynoimidu [78], a na Politechnice Warszawskiej szereg pochodnych zawierających brom [79]. Okazało się, że te ostatnie wykazują wzmożone działanie przeciw konwulsjom wywołanym nie tylko pentetrazolem, ale i prądem elektrycznym. Ostatecznie pochodna m-bromofenyłowa 15 ($R^1=R^2=H$, $R^3=m-C_6H_4Br$) okazała się szczególnie skuteczna [80]. Analiza korelacyjna metodą QSAR potwierdziła, że spośród różnych izomerów, pochodna m-bromofenyłowa powinna być najbardziej aktywna [81].

m-Bromofenyłowa pochodna została wprowadzona do lecznictwa w 1978 r. pod nazwą Lefadol (Polfa). Lek ten stanowi uzupełnienie środków obecnie stosowanych w terapii padaczki, gdyż wykazuje skuteczność w przypadkach opornych na działanie innych leków. Dalszym udoskonaleniem w tej grupie

środków leczniczych było wprowadzenie grupy N-aminowej 15 ($R^1=NH_2$, $R^2=H$, $R^3=m-C_6H_4Br$) [82]. Okazało się, że modyfikacja ta przedłuża ochronę przeciwdrgawkową.

Podziękowanie. Autor dziękuje wszystkim swoim współpracownikom, którzy przyczynili się do powstania dorobku opisanego w niniejszej publikacji.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. BAMBERGER, E. RÜST, Chem. Ber., **35**, 45 (1902); E. BAMBERGER, J. prakt. Chem., (II) **101**, 328 (1920).
- [2] J. LEHMANN, Lancet, I, 14 (1946).
- [3] C. GRAEBE, Chem. Ber., **34**, 1778 (1901).
- [4] J. S. TURSki, Pat. Niemiecki 287756 (1915); Chem. Abstr., **10**, 2128, (1916).
- [5] J. S. TURSki, Pat. Brytyjskie 564610 (1944), 626661 (1949); Chem. Abstr., **40**, 4080 (1946), **44**, 2761 (1950); Pat. U.S.A. 2401525 (1946), 2585355 (1952); Chem. Abstr., **40**, 5451 (1946), **47**, 875 (1953).
- [6] T. URBAŃSKI, Nature, **166**, 267 (1950); Gruźlica, **18**, 206 (1950).
- [7] T. URBAŃSKI i W. LEWENSTEIN, Roczn. Chem. **26**, 565 (1952); **27**, 314 (1953).
- [8] T. URBAŃSKI, S. HORNUNG, S. ŚLOPEK, J. VENULET, Nature, **170**, 753 (1952).
- [9] W. M. McISAAC, R. T. WILLIAMS, Biochem. J., **66**, 369 (1957).
- [10] S. HORNUNG, M. KRAKOWSKA, Gruźlica, **20**, 469 (1952).
- [11] Z. ECKSTEIN, Z. DOMINIĄK, Przem. Chem., 9, 536 (1953); Roczn. Chemii, **28**, 139 (1954).
- [12] S. HORNUNG i in., British J. Tuberc. and Diseases of Chest, **52**, 19 (1958).
- [13] S. HORNUNG i in., Acta tuberc. Scandinavica, **42**, 233 (1962).
- [14] W. JOHNSON, E. MANKIEWICZ, R. JASMIN, R. CORTE, Amer. Rev. Respir. Diseases **84**, 872 (1962).
- [15] W. JOHNSON, Nature **174**, 744 (1954).
- [16] Ng. Ph. BUU-HOI, N. DAT XUONG, N. HANG NAM, Compt. rend., série biol., **236**, 635 (1953).
- [17] G. R. GALE, J. E. HAWKINS, Amer. Rev. Respir. Diseases, **92**, 642 (1965).
- [18] J. ALKIEWICZ, Z. ECKSTEIN, H. HALWEG, P. KRAKÓWKA, T. URBAŃSKI, Nature, **180**, 1204 (1957).
- [19] T. CHĘCIŃSKI, R. DĄBKOWSKI, Lancet, (I), 1352 (1961).
- [20] Z. ECKSTEIN, T. URBAŃSKI, Bull. Acad. Pol. Sci., Cl. III, **4**, 627 (1956). Z. ECKSTEIN, H. HALWEG, P. KRAKÓWKA, T. URBAŃSKI, Med. Dośw. i Mikrobiol., 487 (1958); E. CZERWIŃSKA, Z. ECKSTEIN, Z. EJMOCKI, R. KOWALIK, J. POTOCKI, W. SOBÓTKA, E. ŻUKOWSKI, Bull. Acad. Pol. Sci., Série sci. chim., **9**, 525 (1961).
- [21] K. BURACZEWSKI, E. CZERWIŃSKA, Z. ECKSTEIN, E. GROCHOWSKI, R. KOWALIK, J. PLENKIEWICZ, Bull. Acad. Pol. Sci., Série sci. chim. **11**, 773 (1964).
- [22] M. P. HENRY, M. C. HAMAIDE-DEPLUS, E. J. NUNS, A. van LEEUWENHOEK, J. Microbiol. Serol., **40**, 79 (1974); M. P. HENRY, E. J. NUNS, Sub-cell Biochem., **4**, 1 (1975).
- [23] B. K. AKIMENKO, A. T. МЕДЕНЦЕВ, Микробиология, **45**, 146 (1976).
- [24] A. B. ЛОЗИНОВ, С. С. ЕРЕМИНА, Г. В. СОКОЛОВ, Микробиология, **46**, 878 (1977); С. С. ЕРЕМИНА, А. Б. ЛОЗИНОВ, Изв. АН. СССР, Сер. биол., 95 (1977).
- [25] Г. В. СОКОЛОВ, Микробиология, **48**, 5 (1979).
- [26] D. A. EVANS, R. C. BROWN, J. of Protozoology, **20**, 157 (1973); Trans. Roy. Soc. Trop. Medicine and Hygiene, **67**, 258 (1973); D. A. EVANS, C. J. A. BRIGHTMAN, M. F. HOLLAND, Lancet, **769**, II (1977); D. A. EVANS, M. F. HOLLAND, Trans. Roy. Soc. Trop. Medicine and Hygiene, **72**, 203 (1978).

- [27] F. R. OPPERDOES, P. N. AARSON, C. van der MEER, P. BORST, *Experimental Parasitology*, **40**, 198 (1976); A. H. FAIRLAMB, F. R. OPPERDOES, P. BORST, *Nature*, **265**, 270 (1977).
- [28] A. B. CLARKSON, F. H. BROHN, *Science*, **194**, 204 (1976).
- [29] D. A. EVANS, B. J. A. BRIGHTMAN, T. URBAŃSKI (w druku).
- [30] H. L. ELFORD, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **18**, 177 (1977).
- [31] B. van't RIET, G. L. WAMPLER, H. L. ELFORD, *J. Med. Chem.*, **22**, 589 (1979).
- [32] R. G. LANGDON, K. BLOCH, *J. Biol. Chem.*, **200**, 129 (1953).
- [33] R. G. LANGDON, K. BLOCH, *J. Amer. Chem.*, **74**, 1869 (1952); R. B. WOODWARD, K. BLOCH, *ibid.*, **75**, 2023 (1953).
- [34] R. ROBINSON, *J. Soc. Chem. Ind.*, **53**, 1062 (1934).
- [35] A. CZYŻYK, T. URBAŃSKI, *Nature*, **197**, 381 (1963).
- [36] A. CZYŻYK, A. OSTASZYŃSKI, H. PLENKIEWICZ, Z. SZCZEPANIK, T. URBAŃSKI, *Arzneimittel Forschung*, **22**, 465 (1972).
- [37] A. CZYŻYK, Z. SZCZEPANIK, T. URBAŃSKI (w druku).
- [38] G. R. GALE, J. B. HYNES, *J. Med. Chem.*, **11**, 191 (1968); G. R. GALE, J. B. HYNES, A. B. SMITH, *ibid.* **13**, 571 (1970).
- [39] H. KEHL, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 839 (1971).
- [40] H. KEHL, K. FOUNTAIN, T. EARLY, *Arzneimittel Forschung*, **28** (II), 2087 (1978).
- [41] E. J. HIRST, J. K. N. JONES, T. URBAŃSKI i in. *J. Chem. Soc.*, 924 (1947).
- [42] T. URBAŃSKI, *Synthesis*, 1974, 613.
- [43] M. SENKUS, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 2967 (1950).
- [44] T. URBAŃSKI, *Nature*, **168**, 562 (1951).
- [45] T. URBAŃSKI, D. GÜRNE, Z. ECKSTEIN, S. ŚLOPEK, *Bull. Acad. Pol. Sci., Cl. III* **3**, 179 (1955).
- [46] S. ŚLOPEK, H. MORDARSKA, M. MORDARSKI, T. URBAŃSKI, D. GÜRNE, *Bull. Acad. Pol. Sci., série sci. chim.*, **6**, 361 (1958). T. URBAŃSKI, D. GÜRNE, S. ŚLOPEK, H. MORDARSKA, M. MORDARSKI, *Nature*, **187**, 426 (1960).
- [47] Z. ECKSTEIN, P. GLUZIŃSKI, E. GROCHOWSKI, M. MORDARSKI, T. URBAŃSKI, *Bull. Acad. Pol. Sci., série sci. chim.*, **10**, 331 (1962); *Dissert. Pharmaceutica*, **15**, 257 (1963).
- [48] B. CHYLIŃSKA, E. GROCHOWSKI, M. MORDARSKI, T. URBAŃSKI, *Acta Union Inter. Cancer*, **20**, 118 (1964).
- [49] M. MORDARSKI, B. CHYLIŃSKA, T. URBAŃSKI, *Arch. Immunol. Therapiae Exper.*, **18**, 679 (1970).
- [50] B. ORŁOWSKA, M. MORDARSKI, D. GÜRNE, T. URBAŃSKI, *Arch. Immunol. Therapiae*, **15**, 404, 728 (1967).
- [51] M. BETTI, *Gazz. chim. ital.*, **31**, 377 (1900).
- [52] G. ROHDE, G. SCHERTEL, *Chem. Ber.*, **43**, 2274 (1910).
- [53] W. J. BURKE, *J. Amer. Soc.*, **71**, 609 (1949); W. J. BURKE, C. W. STEPHENS, *ibid.*, **74**, 1578 (1952); W. J. BURKE, K. C. MURDOC, *G. Ec. igid.*, **76**, 1677 (1954).
- [54] T. URBAŃSKI, Cz. RADZIKOWSKI, Z. LEDÓCHOWSKI, W. CZARNOCKI, *Nature*, **178**, 135 (1956).
- [55] J. B. CHYLIŃSKA, T. URBAŃSKI, *J. Med. Chem.* **6**, 484 (1963).
- [56] M. E. KUEHNE, E. A. KONOPKA, *J. Med. Chem.* **5**, 25 (1962).
- [57] T. URBAŃSKI, D. GÜRNE, Z. ECKSTEIN, S. ŚLOPEK, *Bull. Acad. Pol. Sci., Cl. III* **3**, 397 (1955).
- [58] J. B. CHYLIŃSKA, M. JANOWIEC, T. URBAŃSKI, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **43**, 649 (1971).
- [59] T. URBAŃSKI, B. SKOWROŃSKA-SERAFIN, H. DĄBROWSKA, *Roczniki Chem.*, **27**, 65 (1953); T. URBAŃSKI, B. SKOWROŃSKA-SERAFIN, H. DĄBROWSKA, J. JANOWSKA, *Bull. Acad. Pol. Sci., Cl. III*, **1**, 74 (1953).
- [60] B. SKOWROŃSKA-SERAFIN, T. URBAŃSKI, *Tetrahedron*, **10**, 12 (1960).
- [61] G. PELLIZZARI, *Gazz. chim. ital.*, **53**, 1670 (1923).

- [62] R. PASSERINI, *Boll. scient. Fac. Chim. Ind. Univ. Bologna*, **9**, 27 (1951).
- [63] E. JUNOD, *Helv. chim. Acta*, **35**, 1670 (1952).
- [64] N. KUNDU, P. RAY, *J. Indian chem. Soc.*, **29**, 811 (1952).
- [65] B. SERAFIN, T. URBAŃSKI, J. ŻYŁOWSKI, *Tetrahedron*, **20**, Suppl. I, 469 (1964); *J. Med. Chem.*, **10**, 521 (1967).
- [66] F. H. CURD, F. L. ROSE, *J. Chem. Soc.*, 365 (1946).
- [67] Y. CH. CHIN, Y. Y. WU, B. SERAFIN, T. URBAŃSKI, J. VENULET, *Nature*, **186**, 170 (1960). J. VENULET, K. JAKIMOWSKA, *Bull. Acad. Pol. Sci., Série Sci. Chim.*, **8**, 109 (1968).
- [68] D. F. CLYDE, *Techn. Rep.*, WHO **320**, 9 (1961).
- [69] D. M. AVIADO, T. INOH, Y. W. Cho, *Toxicity and Appl. Pharmacy*, **13**, 228 (1968).
- [70] B. SERAFIN, T. URBAŃSKI, D. C. WARHURST, *J. Med. Chem.*, **12**, 33 (1969).
- [71] W. PETERS, H. PIOTROWSKA, B. SERAFIN, T. URBAŃSKI, *J. Med. Chem.*, **15**, 204 (1972).
- [72] R. URBAŃSKI, B. SERAFIN, D. F. CLYDE, K. JAKIMOWSKA, M. WUTKIEWICZ, P. NANTKA-NAMIRSKI, J. VENULET, G. O. SCHULTZ, J. SPŁAWIŃSKI, T. POTACZEK, *Tetrahedron*, **20**, Suppl., **1**, 436 (1964).
- [73] W. JUNGSTAND, T. URBAŃSKI, B. SERFIN, *Monatsber. Deutsch. Akad. Wissensch. Berlin*, **5**, 92 (1962).
- [74] C. A. MILLER, L. M. LONG, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 4895 (1951); C. A. MILLER, H. I. SCHOLL, L. M. LONG, *ibid.* **73**, 5608 (1951).
- [75] G. CHEN, R. PORTMAN, C. R. ENSOR, A. C. BRATTON Jr., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **103**, 54 (1951).
- [76] F. T. ZIMMERMAN, *Neurol. Psychiatr. Chicago*, **66**, 156 (1951).
- [77] F. T. ZIMMERMAN, B. B. BURGMEISTER, *Neurology*, **8**, 769 (1958).
- [78] B. ŁUCKA-SOBSTEL, A. ZEJC, J. OBNIŃSKA, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **25**, 285 (1977).
- [79] T. URBAŃSKI, J. LANGE, *Roczniki Chem.*, **33**, 197 (1959); J. LANGE, T. URBAŃSKI, J. VENULET, *ibid.*, **36**, 1631 (1962).
- [80] J. LANGE, T. URBAŃSKI, J. VENULET, A. DESPERAK-NACIĄZEK, Z. SZMAŁ, *Pat. Pol.* 56196 (1968).
- [81] J. ŁAPSZEWICZ, J. LANGE, S. RUMP, K. WALCZYNA, *Eur. J. Med. Chem.* **13**, 465 (1978).
- [82] J. LANGE, S. RUMP, I. ILCZUK, J. ŁAPSZEWICZ, T. RABSZTYN, K. WALCZYNA, *Pharmazie*, **32**, 579 (1977).