

- forsch. 37 A, 1061 (1982).
- ⁶¹ T. Chivers, P.W. Coddling, W.G. Laidlaw, S.W. Liblong, R.T. Oakley e M. Trsic, J. Am. Chem. Soc. **105**, 1186 (1983).
- ⁶² A.J. Banister, H.G. Clarke, I. Rayment e H.M.M. Shearer, Inorg. Nucl. Chem. Lett. **10**, 647 (1974).
- ⁶³ M. Boudeulle, Cryst. Struct. Comm. **4**, 9 (1975).
- ⁶⁴ V.V. Walatka, M.M. Labes e J.H. Perelstein, Phys. Rev.

- Let. **31**, 1139 (1973).
- ⁶⁵ H. Che-Hsiung e M.M. Labes, J. Chem. Phys. **61**, 4640 (1974).
- ⁶⁶ R.L. Green, G.B. Street e L.J. Suter, Phys. Rev. Lett. **34**, 577 (1975).
- ⁶⁷ W. Möller, H.P. Geserich e L. Pintschovius, Solid State Comm. **18**, 791 (1976).

REVISÃO

APLICAÇÃO DAS BASES DE MANNICH NO CAMPO DE DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

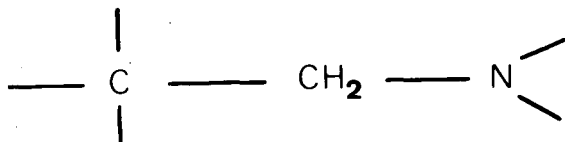
Alba Josefina Riera de Narváez* & Elizabeth Igne Ferreira**

*Faculdade de Farmácia de la Universidad de Los Andes – Mérida, Venezuela; ** Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP

Recebido em 06/12/83

1. INTRODUÇÃO

Bases de Mannich são compostos de estrutura geral:



A reação de Mannich consiste, basicamente, na condensação de um substrato contendo hidrogênio ativo – alquilcetonas, fenóis, heterocíclicos nitrogenados, entre outros – com formaldeído, ou outros aldeídos, e uma amina primária ou secundária, eventualmente a amônia.

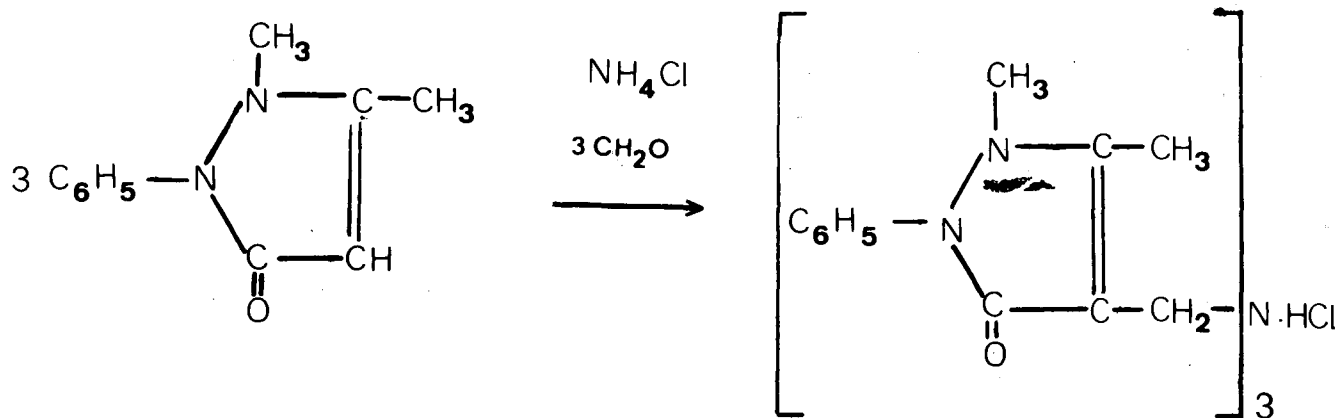
A primeira observação de que se formava uma amina terciária a partir de cloreto de amônio, formaldeído e acetofenona foi feita por Tollens^{1,2}. Mais tarde, Petrenko-Kritschenko e col.³⁻⁵ estudaram condensações deste tipo, considerando, contudo, como uma reação geral apenas. No começo do século, Mannich iniciou estudo minucioso da reação,

observando que o salicilato de fenazona, formaldeído e cloreto de amônio reagem, formando amina terciária⁶.

Pelo fato de que a aminofenazona – dimetilaminofenazona – não permitia tal reação, tomava-se evidente que o átomo de hidrogênio do carbono 4 da fenazona estava compreendido na formação do produto final.

O grande interesse pela química das bases de Mannich se atribui, em especial, a dois fatores: 1. as bases de Mannich são compostos muito reativos e, conseqüentemente, podem ser transformadas facilmente em numerosos outros compostos, constituindo-se, assim, em intermediários úteis na síntese de heterocíclicos, aminoálcoois, para citar alguns e 2. por introduzir uma função básica, permite tornar os derivados solúveis em solventes aquosos, quando transformados em sais de amina.

A alta reatividade das bases de Mannich explica as diversas propriedades interessantes, principalmente farmacológicas. Assim é que diversas bases foram investigadas como agentes biológicos potenciais⁷ e grande número de derivados aminoalquílicos foram preparados com o objetivo de estabelecer as relações entre estrutura e reatividade com atividade farmacológica⁸.



Afora o emprego terapêutico, algumas bases de Mannich têm sido efetuadas com vistas a outras aplicações: tintas para filtros sintéticos, tintas reativas e também tensoativos⁷.

2. APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE MANNICH NO CAMPO DE DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

2.1. Bases de Mannich como fármacos

Diversos artigos de revisão⁹⁻¹⁵ ressaltaram a importância das bases de Mannich na terapêutica de várias afecções, infecções e parasitoses.

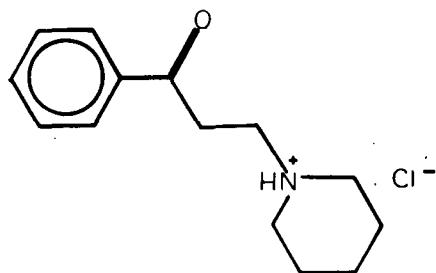
Assim é que se encontram bases de Mannich farmacodinâmicas com atividade: analgésica¹⁶⁻¹⁹, anestésica local²⁰, antiartrítica²¹, anticoagulante²², antidepressiva³³, anti-histamínica^{24,25}, antiinflamatória^{26,27}, antitussígena²⁸, cardiovascular²⁹, antiespasmódica^{30,31}, diurética^{32,33}, relaxante muscular³⁴ e no sistema nervoso central^{15,35-40}.

Além dessas atividades, muitos são os representantes no campo dos quimioterápicos com atividade: antimalárica⁴¹⁻⁴⁴, amebicida⁴⁵, antibacteriana e antifúngica⁴⁶⁻⁵⁹ e antineoplástica⁶⁰⁻⁶⁵.

As bases de Mannich de ação terapêutica podem, por conseguinte, ser classificadas em: bases de Mannich como agentes farmacodinâmicos e bases de Mannich como agentes quimioterápicos.

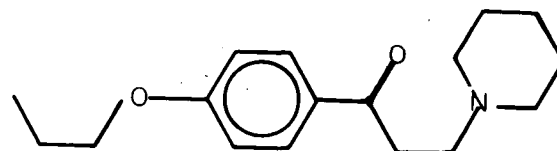
2.1.1. Bases de Mannich como agentes farmacodinâmicos

Já em 1922 se relatava a atividade anestésica local do cloridrato de β -piperidinopropiofenona⁶⁶, composto obtido a partir do cloridrato de piperidina e formaldeído com acetofenona.

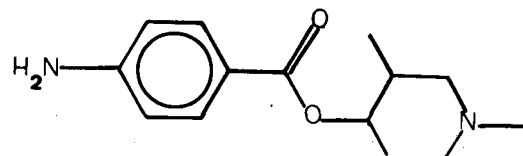


Cloridrato de β -piperidinopropiofenona

Afora essa, outras bases de Mannich derivadas de 2-acetilpirrol⁶⁷ e do 2-acetilfenol⁶⁸ se mostraram ativas como anestésicos locais: a piperidino-4-propoxipropiofenona, denominada falicaína^{20,69} e seu homólogo butoxilado diclonina; γ -aminoálcoois resultantes da redução das β -aminocetonas correspondentes na forma de benzoatos e de p -amino-benzoatos; a tutocaína, também resultante da redução de



falicaína



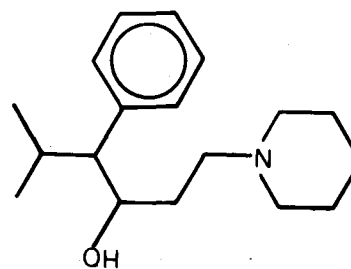
tutocaína

base de Mannich obtida mediante condensação de dimetilamina, formol e etilmetilcetona⁹.

Posteriormente, em 1949, ensaiou-se uma série de β -aminocetonas com vistas à atividade antiespasmódica^{30,31}. Nesse estudo, o composto amínico que melhores resultados mostrou foi a piperidina. Alguns dos compostos manifestaram atividade semelhante à do cloridrato de β -dietilaminoetil-difenil-acetato.

Trabalhos posteriores^{70,71} indicaram que os γ -aminoálcoois obtidos por redução de bases de Mannich cetônicas ou através de reação com reagente de Grignard, apresentavam também alta atividade antiespasmódica.

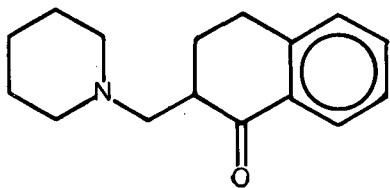
Outro antiespasmódico, a darstina, resulta de redução de β -aminocetona correspondente⁷².



Observou-se que muitas bases de Mannich cetônicas possuem ação anestésica e depressora do sistema nervoso central. Esta foi relacionada com a inibição da oxidação do ácido pirúvico⁷³.

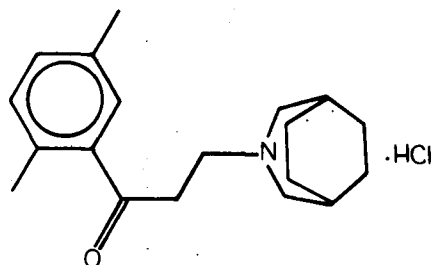
Por outro lado, foram preparadas bases de Mannich de benzalcetona como vinílogos de β -aminopropiofenonas, no sentido de se aumentar o efeito analgésico⁷⁴. Contudo, tais compostos se mostraram destituídos de atividade analgésica, mas dotados de atividade antibacteriana.

Ainda na classe dos analgésicos, certas β -aminocetonas obtidas da ciclohexanona e 1-tetralona mostram-se ativas. Destas, a de maior atividade é a que apresenta a estrutura que segue:



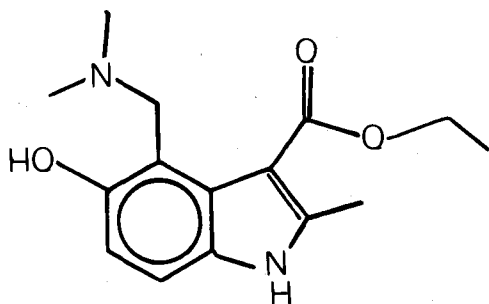
Outrossim, prepararam-se bases de Mannich da 2-pipecolina, hexametenilimina, heptametenilimina e *N*-metiltetrahydrofurfurilamina. As β -aminocetonas derivadas da hexametenilimina manifestaram, a par da atividade tranqüilizante, atividade vasodilatadora. Os derivados da heptametenilimina apresentaram atividade antiinflamatória, anticonvulsivante e analgésica. Com a octametenilimina obtiveram-se derivados de atividade depressora, antipirética e hipotensiva¹⁴.

Outros agentes farmacodinâmicos⁷⁵⁻⁷⁷ — compostos com γ -amina secundária, álcoois terciários, além das β -aminocetonas — foram obtidos mediante condensação de 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, já empregado em várias reações de Mannich⁷⁸. Alguns desses derivados apresentaram, paralelamente, amplo espectro de atividade antibacteriana. O composto mais ativo da série foi o da estrutura que segue:



Derivados 8-aminometil de 7-hidroxicromonas e flavonas foram sintetizados com vistas à atividade estimulante central. Além dessa ação, que, a propósito, foi consideravelmente maior que a do pentetrazol, utilizado como padrão, os compostos obtidos apresentaram atividade cardiocinética e hipertensiva⁷⁹. Outros possíveis estimulantes centrais^{37,80} são as bases de Mannich de 7-hidroxicumarinas e cromonas.

Atividade hipoglicêmica foi encontrada em derivados resultantes da condensação do 3-carboxilato de etil-5-hidroxi-2-metilindol com dimetilamina⁸¹. Por variação do componente amínico, prepararam-se diversos análogos, com o objetivo de encontrar provável substituto da insulina⁸².



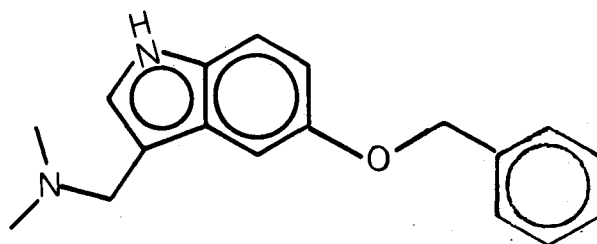
A teofilina, quando tratada com formalina e diversas aminas secundárias, deu origem a compostos de interesse farmacológico⁸³.

N-Bases de Mannich de hidantoínas, tio-hidantoínas e oxazolinadionas manifestaram efeito sedativo e anticonvulsivante⁸⁴. Sedativos e anticonvulsivantes foram, analogamente, obtidos por tratamento da 2-metil-*cis*-2,5-dimetilpiperazina, bem como do isômero *trans*, com α -(4-clorofenil) succinamida ou com succinamidas não substituídas⁸⁵.

Derivados de pirazonas foram ensaiados quanto à atividade antiflogística, antipirética e analgésica⁸⁶.

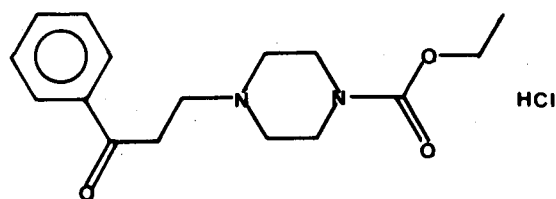
Por outro lado, dialquilaminometilbenzofuranos¹⁴ apresentaram propriedades antitussígenas.

Bases de Mannich podem ser empregadas como matéria-prima de síntese. Exemplo dessa aplicação é a base cuja estrutura se segue e que se utiliza para sintetizar o fármaco adrenérgico, serotonina⁸⁷.



2.1.2. Bases de Mannich como agentes quimioterápicos

Ações fungicida, amebicida e tricomonicida⁸⁸ foram observadas em bases de Mannich de estrutura análoga à que segue:



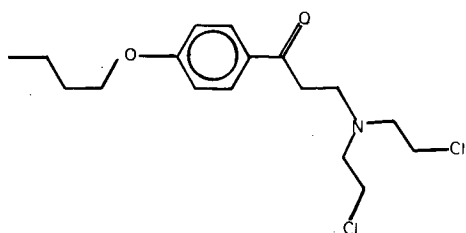
Atividade quimioterápica foi também observada em outros tipos de β -aminocetonas. Derivados de 5-alkilindanona-1 mostraram atividade antifúngica⁸⁹. Já a dimetilaminometiltiaindanona apresentou atividade contra *S. aureus*⁹⁰.

Outros derivados de β -aminocetonas⁹¹ também se mostraram úteis como amebicidas, paralelamente à atividade antituberculosa.

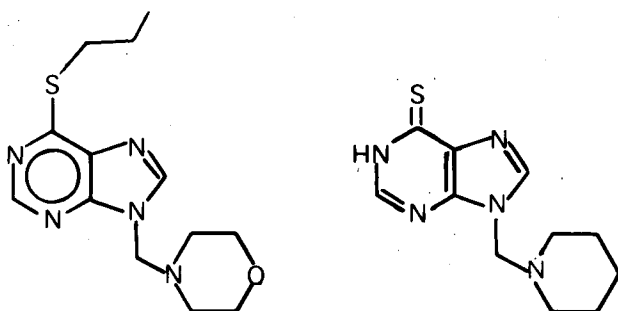
Derivados de 3-dialquilaminometil-4-cromanona foram sintetizados e ensaiados em *S. mansoni* e *E. histolytica*⁴⁵. Os que apresentavam grupo dimetilaminometila na posição 3 se mostraram mais ativos.

Atividade antibacteriana foi observada em β -aminocetonas com grupo morfolino, dimetilmorfolino, piperidino e 3-metilpiperidino^{92,93}. Os dois primeiros derivados foram os mais promissores.

Também, bases de Mannich, como a vista abaixo, derivadas de agentes alquilantes, vêm sendo sintetizadas no sentido de se obter antineoplásicos⁹⁴.

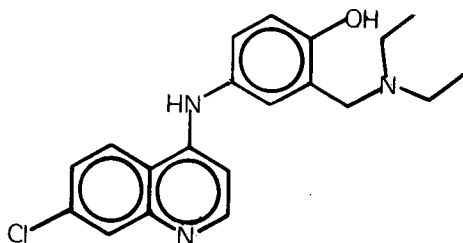


A observação de que alquiltiopurinas são ativas em adenocarcinoma 755 e sarcoma 180⁹⁵ levou alguns pesquisadores a sintetizar bases de Mannich da purina-6(1*H*)-tiona e 6-alquiltiopurinas, que se mostraram ativas no câncer.



Bases de Mannich derivadas da 3-dialquilaminometilbenzoxazolinonas e benzoxazolin-2-tiona bem como derivadas da isatina manifestaram atividade antibacteriana⁵⁷. Essas últimas mostraram, em paralelo, atividade antiviral^{54,55}.

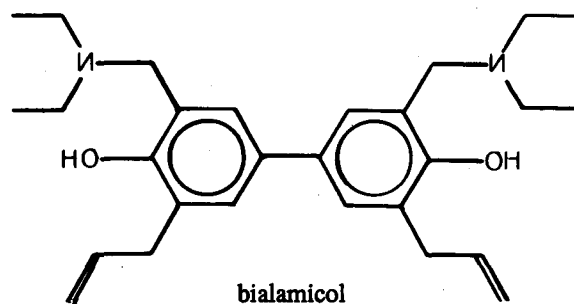
A amodiaquina é antimalárico bem conhecido na quimioterapia da parasitose. É base de Mannich fenólica, sintetizada, em 1948, por Burckhalter e colaboradores⁴⁴.



Outros derivados fenólicos foram sintetizados por esses pesquisadores⁹⁶ e um deles, o bialamicol, mostrou-se útil na amebíase hepática.

Bases de Mannich derivadas de 8-hidroxiquinolinas⁹⁶ também manifestaram atividade amebicida.

Outrossim, a reação de Mannich tem sido empregada visando à síntese de mostardas nitrogenadas de 7-hidroxicumarinas como agentes antineoplásicos potenciais⁹⁷.



2.2. Bases de Mannich como pró-fármacos

Há cerca de uma década, o termo pró-fármaco começou a se tornar familiar no contexto do desenvolvimento de novos fármacos. A importância e o interesse despertado pelos pró-fármacos se traduzem pelo número crescente de revisões a respeito⁹⁸⁻¹⁰⁵.

O termo pró-fármaco foi introduzido por Albert¹⁰⁶, referindo-se ao composto que sofre biotransformação antes de apresentar seus efeitos farmacológicos. Masi recentemente, esse termo mereceu definição mais ampla¹⁰⁷. Assim, ele se refere à forma de transporte inativa de um fármaco conhecido e provado que, *in vivo*, por via enzimática ou química, libera o fármaco primitivo antes de atingir o local de ação ou neste mesmo local.

O processo de modificação molecular que se utiliza para a concepção de pró-fármacos é a *latenciação*, termo introduzido por Harper¹⁰⁸. Este vem sendo cada vez mais utilizado no sentido de aperfeiçoar a atividade de diversos fármacos muitas vezes descartados em razão de suas propriedades indesejáveis ou de sua baixa biodisponibilidade.

Os fármacos apresentam, em geral, grupos passíveis de modificação através de reações químicas^{107,109}, produzindo grupos reversíveis que, por processos enzimáticos ou não, regeneram os grupos originais dos fármacos matrizes. Assim, tais fármacos podem, facilmente, ser convertidos em pró-fármacos.

A latenciação se utiliza de diferentes processos para a preparação de pró-fármacos¹⁰⁹. Entre eles, os seguintes: a) formação de ésteres, hemi-ésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, ésteres alifático-aromáticos, amidas, ácidos hidroxâmicos, carbamatos e iminas; b) introdução de função azóica, glicosídica, peptídica e etérica com o fármaco original e c) preparação de polímeros, sais, complexos, fosfamidas, acetais, hemiacetais e cetais do fármaco de partida. A formação de bases de Mannich é outra alternativa para se obter pró-fármacos.

O emprego de pró-fármacos visa a modificar as diversas propriedades farmacêuticas e biológicas dos compostos de origem^{102,107,109}. Entre seus objetivos, podem-se ressaltar os seguintes: a) alteração da farmacocinética do composto *in vivo*, permitindo melhor absorção, distribuição, metabolismo e excreção; em outras palavras, aprimoramento da biodisponibilidade; b) aumento da estabilidade do fármaco matriz; c) auxílio à formulação farmacêutica; e d) diminuição da toxicidade e dos efeitos adversos.

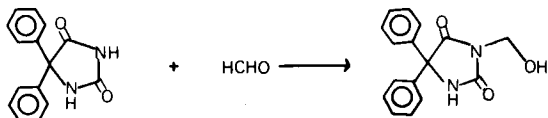
Muitos fármacos apresentam baixa absorção por via oral em consequência da hidrossolubilidade insuficiente. Dessa forma, é conveniente transformá-los em pró-farma-

cos com o intuito de aumentar a solubilidade em água, melhorando a velocidade de dissolução e, conseqüentemente, a absorção oral. Assim, diversas bases de Mannich foram preparadas como pró-fármacos, com o propósito de aumentar a hidrossolubilidade e, por conseguinte, a velocidade de dissolução, aumentando a biodisponibilidade¹¹⁰⁻¹¹³.

N-Bases de Mannich podem ser empregadas como pró-fármacos de compostos contendo NH ácido, como diversas amidas — vale dizer que a função amídica exige, às vezes, condições complexas para a transformação em pró-fármaco — imidas, ureídas e aminas visando ao aumento da hidrossolubilidade, da velocidade de dissolução, bem como da lipofilicidade. Para isso, contudo, há que se escolher criteriosamente o composto amínico a ser empregado¹¹⁴.

2.2.1. Bases de Mannich com pró-fármacos de farmacodinâmicos

Estudou-se a cinética de decomposição de alguns derivados *N*-hidroximetilados de carboxamidas, tioamidas, carbamatos e imidas em solução aquosa a 37°C, com o objetivo de estabelecer sua utilidade como pró-fármacos¹¹². Tais derivados se mostraram mais hidrossolúveis que os respectivos compostos de origem, o que sugere ser a *N*-hidroximetilação processo potencial de obtenção de pró-fármacos de amidas e de imidas e de derivados da uréia, como hidantoína, a exemplo do que pode ser observado com o análogo *N*-hidroximetilado da fenitoína, bem como com a nitrofurantoína¹¹⁵.

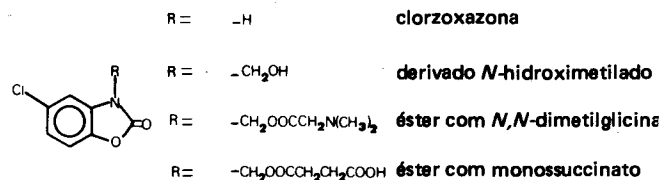


Posteriormente, concluiu-se que *N*-bases de Mannich podem ser empregadas como pró-fármacos de derivados da uréia e de aminas primárias e secundárias⁸. Com essas últimas, pode-se, mediante seleção adequada do componente amídico, obter pró-fármacos com propriedades físico-químicas variáveis, tais como hidrossolubilidade e lipofilicidade¹¹⁴. *N*-bases de Mannich de salicilamida, por exemplo, podem ser pró-fármacos de aminas primárias e secundárias, como piperidina, α -alanina, metilamina e morfolina. Por meio de estudos cinéticos desses compostos em solução aquosa a 37°C¹¹⁶ observou-se a decomposição dos mesmos em salicilamida, amina e formol em quantidades estequiométricas. Por outro lado, observou-se que a *N*-amidometilação das aminas com salicilamida provoca diminuição da basicidade correspondente em 3 ou 4 unidades de pKa. Isto pode ser de grande utilidade nos pró-fármacos de aminas.

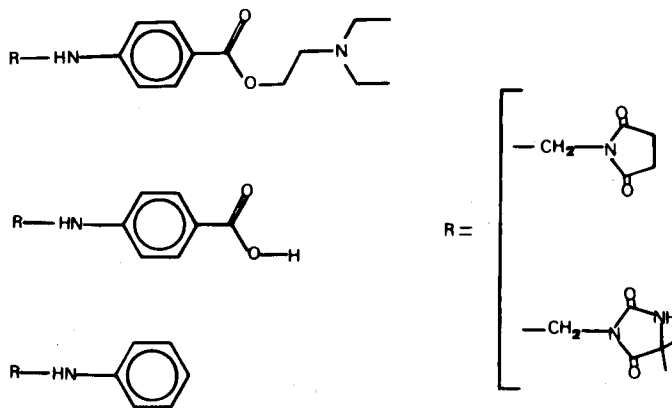
Ainda com o objetivo de se avaliar a utilidade de bases de Mannich como pró-fármacos de maior hidrossolubilidade e de maior velocidade de dissolução, experimentou-se número considerável de *N*-bases de Mannich de compostos contendo NH ácidos, como benzamida, ftalimida, clorzoxazona, fenitoína, barbital, *p*-toluensulfonamida, acetazo-

lamida, clorotiazida, hidrocortiazida com morfolina ou piperidina, como componentes amínicos¹¹⁷. Tais compostos se decompõem facilmente em formol, amina e fármaco matriz em quantidades estequiométricas — o formol liberado é medido por método colorimétrico¹¹³, que se mostrou útil, também, na determinação da cinética de hidrólise de diversos pró-fármacos¹¹⁸ — e apresentam alta velocidade de dissolução em HCl 0,1M, especialmente na forma de sais. Conseqüentemente, são formas potencialmente úteis com vistas ao aprimoramento da biodisponibilidade oral.

A exemplo do observado com a clorzoxazona¹¹⁹, composto de ação miorelaxante, a *N*-hidroximetilação, seguida de esterificação com aminoácido livre, como a *N,N*-dimetilglicina — latenciação dupla —, é potencialmente útil na obtenção de compostos NH ácidos.

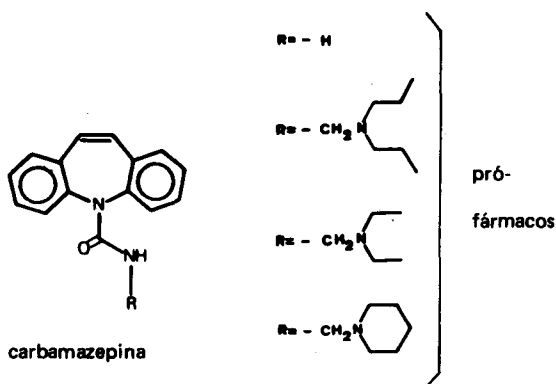


Outrossim, a succinimida e a 5,5-dimetilidantoina constituem-se, segundo dados de estudos cinéticos, em transportadores úteis de fármacos com grupo amino aromático primário, — *p*-toluidina, procaína e benzocaína, entre outras —, quando se deseja protegê-los contra a inativação metabólica por *N*-acetilação¹²⁰, o que provocaria diminuição da biodisponibilidade oral.



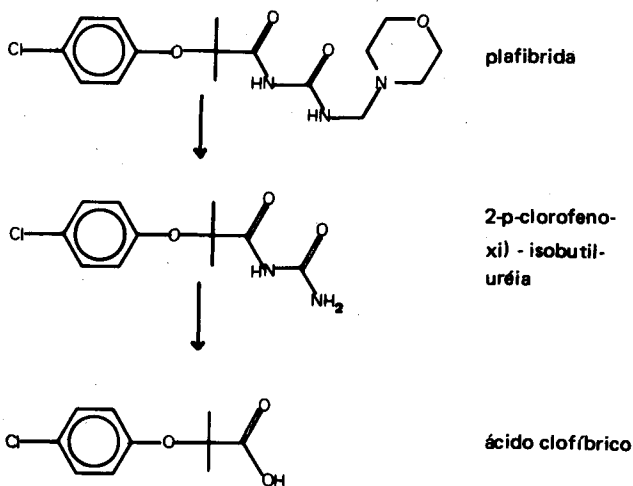
Com o propósito de aumentar a solubilidade em água, no pH fisiológico, e, conseqüentemente, as características desejáveis da carbamazepina, fármaco de ação anticonvulsivante, pouco solúvel em água e de absorção lenta, planejaram-se pró-fármacos na forma de *N*-bases de Mannich com piridina, dietilamina e dipropilamina como componente amínico¹¹¹. Estes, como se pretendia, mostraram-se mais solúveis que o fármaco matriz.

Além de conseguir aumentar a hidrossolubilidade, as bases de Mannich se prestam a alterar o coeficiente de partição e, em conseqüência, a lipofilicidade. Assim, *N*-bases de Mannich de benzamida e de várias aminas, incluindo a efedrina, fenilpropanolamina e fenetilamina, foram preparadas e o perfil cinético estudado¹²¹ com o propósito de se avaliar



sua utilidade como pró-fármacos visando a este objetivo. Os resultados permitiram concluir que as *N*-bases de Mannich poderiam ser de interesse como pró-fármacos mais lipofílicos de aminas polares. Estes poderiam, então, penetrar mais facilmente no sistema nervoso central.

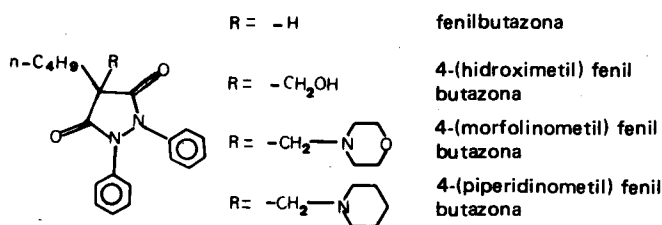
No campo dos fármacos hipolipêmicos e antitrombóticos, exemplo recente é o da plaflibrida¹²², uma nova base de Mannich derivada da morfolina e da 2-(*p*-clorofenoxi)-isobutiluréia. Seus efeitos farmacológicos se deveriam ao fármaco *per se*. No entanto, há possibilidade de que um ou mais dos metabólicos contribua para a atividade total. Assim é que, em seguida à administração oral em ratos, observavam-se níveis sanguíneos apreciáveis da 2-(*p*-clorofenoxi)-isobutiluréia e do ácido clofíbrico, o que também se verifica em humanos, bem como 80% de ácido clofíbrico na urina. É provável, então, que o metabolismo da plaflibrida ocorra da maneira que segue:



Nessas condições, parece haver, *in vivo*, hidrólise espontânea do composto a isobutiluréia, que, em seguida, mediante ataque enzimático, resulta em ácido clofíbrico, conhecido agente hipolipêmico.

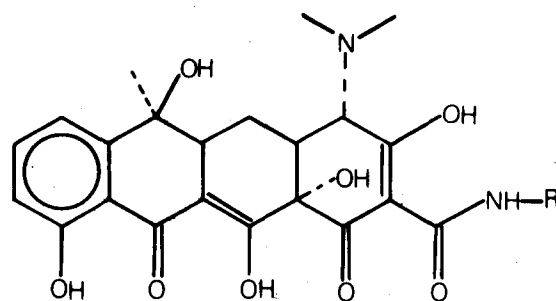
Visando à inclusão de *C*-bases de Mannich como pró-fármacos potenciais, utilizou-se, em estudos cinéticos, modelo de fármaco contendo grupo CH ácido¹²³. Assim, estudou-se

a decomposição cinética da 4-(hidroximetil) fenilbutazona em solução aquosa a 37°C, comparando-se com diversos derivados *N*-hidroximetilados dos compostos contendo NH ácidos. As *C*-bases de Mannich 4-(morfolinometil) e 4-(piperidinometil) fenilbutazona se decomuseram prontamente em solução aquosa, fornecendo formol, amida e fármaco matriz em quantidades estequiométricas. A alta velocidade de dissolução do derivado piperidinometílico, sob forma de cloridrato, em comparação com a da fenilbutazona, sugeriu que tais pró-fármacos são de utilidade no aumento da dissolução e, por conseguinte, da biodisponibilidade. Isto é vantajoso, uma vez que a fenilbutazona, agente antiinflamatório, apresenta problemas de biodisponibilidade mercê de sua baixa absorção oral.

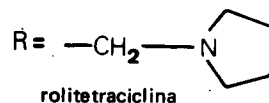


2.2.2. Bases de Mannich como pró-fármacos de quimioterápicos

A rolitetraciclina¹²⁴ é pró-fármaco da tetraciclina, antibiótico bacteriostático de amplo espectro, em que houve substituição do grupo amídico por grupo metilpirrolidina, mediante condensação da tetraciclina com formol e pirrolidina. Tal pró-fármaco apresenta alta solubilidade em água em pH neutro, quando comparada ao composto matriz. Além da solubilidade, é menos irritante para os tecidos e atinge níveis sanguíneos maiores que a tetraciclina administrada por via parenteral. Em condições fisiológicas de pH e temperatura, a rolitetraciclina se converte rápida e quantitativamente à tetraciclina, mediante hidrólise. Acredita-se, por conseguinte, que pelo menos parte da atividade antibacteriana *in vivo*, em seguida à administração parenteral, se deva à tetraciclina liberada no sangue¹²⁵.

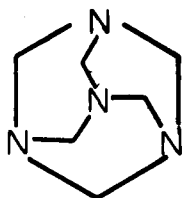


R = H tetraciclina



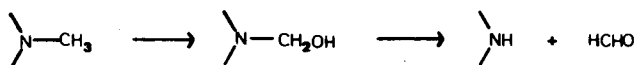
Estudos cinéticos com *N*-bases de Mannich de carboxamidas, tioamidas e outros compostos análogos¹²⁶ permitiram concluir que ocorre decomposição espontânea, tanto da forma livre quanto da protonizada. No primeiro caso, a velocidade de reação aumenta com o aumento do efeito estérico do componente amínico da *N*-base de Mannich, bem como com o aumento da acidez do composto amídico.

Aspecto importante que merece ser abordado, porquanto de utilidade potencial em pesquisas futuras, é o das bases de Mannich como fonte de formol. Já em 1899 se tinha notícia de pró-fármaco do formol, a metenamina, agente anti-séptico urinário de amplo emprego, que, em seguida à hidrólise ácida na urina, libera o formol, responsável pela atividade terapêutica.



metenamina

Assim sendo, compostos que apresentam o grupo $N-CH_3$ podem sofrer hidroxilação metabólica do carbono e ruptura espontânea subsequente da ligação $N-C$, liberando formol:



Ao formol liberado do metabolismo das carbinolaminas citotóxicas tem-se atribuído propriedades alquilantes. A atividade antitumoral da hexametenilamelamina, bem como de outros derivados *N*-metila, dotados da mesma ação, por exemplo, pode ser devida ao formol, liberado quando da formação dos metabólitos *N*-hidroximetilados¹²⁷. Face a tais observações, a hipótese aventada acerca da atividade antineoplásica potencial de diversos precursores do formol liberado na célula tumoral começa a merecer interesse. Muitas *N*-bases de Mannich, bem como derivados *N*-hidroximetilados de compostos com NH ácidos que se decompõem espontaneamente em solução aquosa para liberar formol, no pH fisiológico, vêm sendo ensaiadas no tumor leucêmico linfocítico P-388.

Sem dúvida, as bases de Mannich, por serem preparadas mediante emprego de formol, constituir-se-ão em alvo preferencial de pesquisas futuras, nas quais se possa atribuir ao formol outras atividades biológicas, além da amplamente conhecida.

Vale dizer que os exemplos aqui mencionados são, apenas, parte dos inúmeros existentes na literatura recente. Resultam, contudo, suficientes para ressaltar a importância das bases de Mannich no contexto do desenvolvimento de fármacos, em geral, e no de pró-fármacos, em particular, porquanto estes se prestam a resolver os principais problemas encontrados na aplicação terapêutica de grande número de compostos.

Referências Bibliográficas

- ¹H. Schäfer & B. Tollens – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, 2181 (1906).
- ²C.M. Van Marle & B. Tollens – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **36**, 1351 (1903).
- ³P. Petrenko-Kristschenko & W. Petrow – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **41**, 1692 (1908).
- ⁴P. Petrenko-Kristschenko & S. Schöttle – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **42**, 2020 (1909).
- ⁵P. Petrenko-Kristschenko & N. Zoneff – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, 1358 (1906).
- ⁶C. Mannich & W. Krösche – *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Apud: Chem. Abstr.*, **7**, 2.746 (1913).
- ⁷M. Tramontini – *Synthesis*, 703 (1973).
- ⁸H. Bundgaard & M. Johansen – *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.*, **8**, 29 (1980).
- ⁹F.F. Blicke – *Org. React.*, **1**, 303 (1942).
- ¹⁰M. Miocque – *Ann. Pharm. Fr.*, **27**, 381 (1969).
- ¹¹B. Reichert – *Arzneim. Forsch.*, **8**, 726 (1958).
- ¹²W.J. Rzeszotarski, et al. – *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **13**, 171 (1977).
- ¹³B.B. Thompson – *J. Pharm. Sci.*, **57**, 715 (1968).
- ¹⁴R.S. Varma – *Labdev*, Part B., **12**, 126 (1974).
- ¹⁵A. Zejc, A. & Gross, Z. – *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 305 (1970).
- ¹⁶M.C. Bermann, et al. – *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **17**, 85 (1982).
- ¹⁷E.M. Fry & E.L. May – *J. Org. Chem.*, **24**, 116 (1959).
- ¹⁸P.A.J. Janssen et al. – *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 105 (1959).
- ¹⁹P.A.J. Janssen, et al. – *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 309 (1959).
- ²⁰E. Hanning – *Arzneim. – Forsch.*, **2**, 232 (1952).
- ²¹C.F. Geschickter – *U.S. 2,806,032*, Sept. 10, 1957. Apud *Chem. Abstr.*, **52**, 7.363 (1958).
- ²²M.G. Patel & S. Sethna – *J. Indian Chem. Soc.*, **39**, 595 (1962). Apud: *Chem. Abstr.*, **60**, 1682 (1964).
- ²³F. Collino, S. Volpe – *Boll. Chim. Farm.*, **121**, 167 (1982).
- ²⁴P.N. Bhargava & S.C. Sharma – *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **38**, 912 (1965).
- ²⁵J.C. Cazin et al. – *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **13**, 223 (1978).
- ²⁶A. Boucherle, et al. – *Chim. Ter.*, **3**, 256 (1968).
- ²⁷J. Paris, et al. – *Chim. Ter.*, **8**, 655 (1973).
- ²⁸V.P. Arya et al. – *Arzneim. – Forsch.*, **27**, 1648 (1977).
- ²⁹F. Hoffmann-La Roche & A.G. Co. – *Brit. 787, 008*, Nov. 27, 1957. Apud: *Chem. Abstr.*, **52**, 10.214 (1958).
- ³⁰J.J. Denton, et al. – *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2053 (1949).
- ³¹J.J. Denton, et al. – *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2048 (1949).
- ³²D.A. Koechel & G.O. Rankin – *J. Med. Chem.*, **21**, 764 (1978).
- ³³G.E. Stokker, et al. – *J. Med. Chem.*, **25**, 735 (1982).
- ³⁴L.C. Lee, et al. – *Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih*, **30**, 63 (1978). Apud: *Chem. Abstr.*, **90**, 186.868 (1979).
- ³⁵J.N. Coker & M. Fields – *J. Org. Chem.*, **27**, 2226 (1962).
- ³⁶A.M. Eirin et al. – *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **11**, 29 (1976).

- ³⁷ S. Kumar & S.S. Joshi – *J. Indian Chem. Soc.*, **41**, 200 (1964).
- ³⁸ C. Runti, *et al.* – *Ann. Chim.*, **52**, 361 (1962).
- ³⁹ C. Runti & F. Collino – *Ann. Chim.*, **54**, 441 (1964).
- ⁴⁰ J.M. Vierfond *et al.* – *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **18**, 35 (1983).
- ⁴¹ N.H. Berner, *et al.* – *J. Med. Chem.*, **13**, 552 (1970).
- ⁴² J.H. Burckhalter, *et al.* – *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1024 (1950).
- ⁴³ J.H. Burckhalter, *et al.* – *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1894 (1946).
- ⁴⁴ J.H. Burckhalter, *et al.* – *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1363 (1948).
- ⁴⁵ P.F. Wiley – *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4205 (1951).
- ⁴⁶ P. Cagniant *et al.* – *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **15**, 439 (1980).
- ⁴⁷ G.M. Cingolani, *et al.* – *Farmaco, Ed. Sci.*, **26**, 718 (1971).
- ⁴⁸ H. Hellmann & K. Teichmann – *Chem. Ber.*, **91**, 2432 (1958).
- ⁴⁹ D. Maysinger *et al.* – *Arzneim. – Forsch.*, **30**, 932 (1980).
- ⁵⁰ B.S. Rauckman & Roth, B. – *J. Med. Chem.*, **23**, 384 (1980).
- ⁵¹ B. Roth, *et al.* – *J. Med. Chem.*, **23**, 379 (1980).
- ⁵² H. Schönenberger & T. Bastug – *Arzneim.-Forsch.*, **21**, 68 (1971).
- ⁵³ B. Singh & A.K.S. Gupta – *J. Indian Chem. Soc.*, **56**, 720 (1979).
- ⁵⁴ R.S. Varma & W.L. Nobles – *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 462 (1966).
- ⁵⁵ R.S. Varma & W.L. Nobles – *J. Med. Chem.*, **10**, 510 (1967).
- ⁵⁶ R.S. Varma & W.L. Nobles – *J. Med. Chem.*, **11**, 195 (1968).
- ⁵⁷ R.S. Varma & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **57**, 39 (1968).
- ⁵⁸ R.S. Varma & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1801 (1968).
- ⁵⁹ R.S. Varma, *et al.* – *Natl. Acad. Sci. Lett. (India)*, **2**, 101 (1979).
- ⁶⁰ T.J. Delia, *et al.* – *J. Med. Chem.*, **19**, 344 (1976).
- ⁶¹ J.R. Dimmock, *et al.* – *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1033 (1979).
- ⁶² J.R. Dimmock & L.M. Smith – *J. Pharm. Sci.*, **69**, 575 (1980).
- ⁶³ N.W. Hamon, *et al.* – *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1539 (1978).
- ⁶⁴ G.R. Perttitt & J.A. Settepani – *J. Org. Chem.*, **27**, 1714 (1962).
- ⁶⁵ W. Werner, *et al.* – *Pharmazie*, **32**, 341 (1977).
- ⁶⁶ C. Mannich & D. Lammering – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **55**, 3510 (1922).
- ⁶⁷ F.F. Blicke & E.S. Blake – *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 234 (1930).
- ⁶⁸ G.A. Levvy & H.B. Nisbet – *J. Chem. Soc.*, 1053 (1938).
- ⁶⁹ B.H. Takman & H.J. Adams – Local anesthetics. In: Wolff, M.E., Ed., *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed., Part III, New York, Wiley-Interscience, 1981, p. 645-97.
- ⁷⁰ J.J. Denton & V.A. Lawson – *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3279 (1950).
- ⁷¹ J.J. Denton, *et al.* – *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3795 (1950).
- ⁷² E.M. Schultz – U.S. 2,665,278, Jan. 5, 1954. Apud: *Chem. Abstr.*, **49**, 5.525 (1955).
- ⁷³ J.H. Quastel & A.H.M. Wheatley – *Proc. R. Soc.*, **112**, 60 (1932). Apud: *Chem. Abstr.*, **27**, 781 (1933).
- ⁷⁴ J.H. Burckhalter & S.H. Johnson Jr. – *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4835 (1951).
- ⁷⁵ C.D. Blanton Jr. & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **52**, 46 (1963).
- ⁷⁶ C.D. Blanton Jr. & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **53**, 521 (1964).
- ⁷⁷ C.D. Blanton Jr. & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1130 (1964).
- ⁷⁸ C.D. Blanton Jr. & W.L. Nobles – *J. Pharm. Sci.*, **51**, 878 (1962).
- ⁷⁹ P. da Re, *et al.* – *J. Org. Chem.*, **25**, 1097 (1960).
- ⁸⁰ M.A. Ibrahim & N.M. Omar – *J. Pharm. Sci., U.A.R.*, **6**, 211 (1965).
- ⁸¹ E.A. Steck – U.S. 2,852,527, Sept. 16, 1958. Apud: *Chem. Abstr.* **53**, 8.163 (1959).
- ⁸² M.R. Bell, *et al.* – *J. Med. Chem.*, **10**, 264 (1967).
- ⁸³ J.H. Burckhalter & D.R. Dill – *J. Org. Chem.*, **24**, 562 (1959).
- ⁸⁴ D. Malec – *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 337 (1966). Apud: *Chem. Abstr.* **66**, 45.263 (1967).
- ⁸⁵ A.B. Zejc Lucka-Sobstel – *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 135 (1971).
- ⁸⁶ T. Sciortino & G. du Ban – *Boll. Chim. Farm.*, **105**, 807 (1966).
- ⁸⁷ K.E. Hamlin & F.E. Fischer – *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5007 (1951).
- ⁸⁸ A.S. Tomcufcik *et al.* – U.S. 3, 284,453 (Cl. 260-268), Nov. 8, 1966, Appl. Sept. 29, 1964; 3 pp. Apud: *Chem. Abstr.*, **66**, 18.722 (1966).
- ⁸⁹ E. Hanning – *Pharmazie*, **20**, 762 (1965).
- ⁹⁰ J. Sam & G.G. Advani – *J. Pharm. Sci.*, **54**, 753 (1965).
- ⁹¹ E.D. Taylor & W.L. Nobles – *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 317 (1960).
- ⁹² H.C. Caldwell & W.L. Nobles – *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 273 (1955).
- ⁹³ L.G. Chatten, *et al.* – *J. Pharm. Sci.*, **60**, 316 (1971).
- ⁹⁴ W. Werner – *J. Prakt. Chem.*, **37**, 154 (1968). Apud: *Chem. Abstr.*, **68**, 78.027 (1968).
- ⁹⁵ J.A. Montgomery; T.P. Johnston, Y.F. Shealy – Drugs for neoplastic diseases. In: M.E. Wolff, Ed., *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed, Part II, New York, Wiley-Interscience, 1979, p. 595-670.
- ⁹⁶ J.H. Burckhalter & W.H. Edgerton – *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4837 (1951).
- ⁹⁷ R.C. Elderfield & A.C. Mehta – *J. Med. Chem.*, **10**, 921 (1967).
- ⁹⁸ N. Bodor – *Drugs Future*, **6**, 165 (1981).
- ⁹⁹ S. Casadio, *et al.* – *Farmaco, Ed. Prat.*, **8**, 375 (1977)
- ¹⁰⁰ W.J. Dunn III – Structural effects of partitioning behavior of drugs. In: E.B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Washington, American Pharmaceutical Association, 1977, p. 47-56.
- ¹⁰¹ T. Higuchi & V. Stella – *Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems*, Washington, American Chemical Society, 1975. (American Chemical Society Symposium Series, 14).
- ¹⁰² A. Korolkovas – *Fundamentos de Farmacologia Molecular: base para o Planejamento de Fármacos*, 2a. ed.,

- São Paulo, EDART-MEC, 1977.
- ¹⁰³ W. Morozowich; M.J. Cho; F.J. Kezdy – Application of physical organic principles to prodrug design. In: E.B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Washington, American Pharmaceutical Association, 1977, p. 344-91.
- ¹⁰⁴ R.E. Notari – Alteration of pharmacokinetics through structural modification. In: E.B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Washington, American Pharmaceutical Association, 1977, p. 68-97.
- ¹⁰⁵ C.G. Wermuth – *Bull. Soc. Pharm.*, **119**, 107 (1980).
- ¹⁰⁶ A. Albert – *Selective Toxicity*, 7th. ed., New York, Wiley, 1981.
- ¹⁰⁷ A. Korolkovas & J.H. Burckhalter – *Química Farmacêutica*, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Dois, 1982.
- ¹⁰⁸ N.J. Harper – *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 467 (1959).
- ¹⁰⁹ E.I. Ferreira & A. Korolkovas – *Quím. Nova*, **3**, 113 (1980).
- ¹¹⁰ H. Bundgaard & A.B. Hansen – *Pharm. Int.*, **2**, 136 (1981).
- ¹¹¹ H. Bundgaard, *et al.* – *Int. J. Pharm.*, **12**, 181 (1981).
- ¹¹² M. Johansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **7**, 175 (1979).
- ¹¹³ M. Johnansen, *et al.* – *Int. J. Pharm.*, **13**, 89 (1983).
- ¹¹⁴ M. Johansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **8**, 141 (1980).
- ¹¹⁵ H. Bundgaard & M. Johansen – *Int. J. Pharm.*, **5**, 67 (1980).
- ¹¹⁶ M. Johansen & H. Bundgaard – *Int. J. Pharm.*, **7**, 119 (1980).
- ¹¹⁷ H. Bundgaard & M. Johansen – *Int. J. Pharm.*, **7**, 129 (1980).
- ¹¹⁸ H. Bundgaard & M. Johansen – *Int. J. Pharm.*, **9**, 7 (1981).
- ¹¹⁹ M. Johansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **9**, 43 (1981).
- ¹²⁰ H. Bundgaard & M. Johansen – *Int. J. Pharm.*, **8**, 183 (1981).
- ¹²¹ M. Johansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **10**, 111 (1982).
- ¹²² H. Bundgaard & M. Johansen – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **10**, 139 (1982).
- ¹²³ H. Bundgaard & M. Johansen – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **8**, 207 (1980).
- ¹²⁴ B. Vej-Hansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **7**, 65 (1979).
- ¹²⁵ M. Johansen & H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci. Ed.*, **9**, 40 (1981).
- ¹²⁶ H. Bundgaard & M. Johansen – *J. Pharm. Sci.*, **69**, 44 (1980).
- ¹²⁷ H. Bundgaard – *Arch. Pharm. Chemi., Sci., Ed.*, **9**, 133 (1981).

ASSUNTOS GERAIS

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DOS CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA NO BRASIL – 1982

Alaíde Braga de Oliveira

*Departamento de Química – Inst. Ciências Exatas
UFMG – 30000 – Belo Horizonte
Presidente do Comitê de Química da CAPES*

Eucler B. Paniago

*Departamento de Química – Inst. Ciências Exatas
UFMG – 30000 – Belo Horizonte
Coordenador do Comitê Assessor de Química-CNPq*

Maria Aparecida Hugo Cagnin

Assessora da Superintendência de Desenvolvimento Científico – CNPq

Recebido em 26/01/84

INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é apresentar uma análise da produção científica das instituições brasileiras possuidoras de cursos de pós-graduação em Química, durante o ano de 1982. Como fonte principal de dados sobre essa produ-

ção científica, foram utilizados os formulários fornecidos pela CAPES aos cursos de pós-graduação, os quais foram preenchidos pelos próprios pesquisadores ou por suas instituições, com base em suas informações. Serviu, como fonte secundária de dados, a resultante do processamento destes formulários pela CAPES, ou seja, o cadastro geral da pro-