

Э. Г. Мамедбейли (д.х.н., проф.), Г. Э. Гаджиева (к.х.н., в.н.с.),  
В. Г. Бабаева (с.н.с.), С. В. Исмаилова (с.н.с.)

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСНОВАНИЙ МАННИХА В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Институт нефтехимических процессов им. акад. Ю.Г. Мамедалиева  
Министерства науки и образования Азербайджанской Республики,  
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»  
Республика Азербайджан, AZ 1025, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: elder\_mamedbeyli@mail.ru

E. H. Mammadbayli, G. E. Hajiyeva, V. H. Babayeva, S. V. Ismayilova

## POSSIBILITIES OF USING MANNICH BASES AS COMPONENTS OF ANALGESIC DRUGS

Y. H. Mamedaliyev's Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education  
30, Khojaly ave. 30, AZ1025, Baku, Republic of Azerbaijan; e-mail: elder\_mamedbeyli@mail.ru

Основания Манниха обладают высокой биологической активностью различного направления. В представленной статье рассмотрены анальгетические свойства оснований Манниха. Показано влияние использованных в реакции Манниха компонентов на анальгетическую активность синтезированных аминометокси-производных. Описано сравнение ряда синтезированных оснований Манниха с известными анальгетическими препаратами, широко используемыми в медицинской практике. Показаны перспективы их применения в фармацевтической химии.

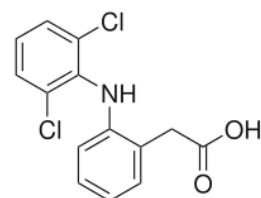
**Ключевые слова:** анальгетические вещества; биологическая активность; основания Манниха; реакция аминометилирования

Mannich bases have high biological activity in various directions. This article discusses the analgesic properties of Mannich bases. The influence of the components used in the Mannich reaction on the analgesic activity of the synthesized aminomethoxy derivatives is shown. A comparison of a number of synthesized Mannich bases with known analgesic drugs widely used in medical practice is described. The prospects for their use in pharmaceutical chemistry are shown.

**Key words:** aminomethylation reaction; analgesic substances; biological activity; Mannich bases.

Известно, что основания Манниха обладают высокой биологической активностью и находят самое широкое применение в фармацевтической химии. Ранее нами сообщалось о различной биологической активности этих соединений в зависимости от природы фрагментов, входящих в их состав<sup>1-7</sup>. В настоящей работе рассмотрены результаты исследований в области изучения анальгетических свойств оснований Манниха. Так, в работе<sup>8</sup> отмечается, что основания Манниха были выбраны для исследования 2D QSAR, чтобы установить значимую связь между структурными особенностями и анальгетической активностью. Синтезирован ряд новых оснований Манниха 1-(N-замещенных амино)метил]-2-замещенных производных бензимидазола, которые прошли проверку на

анальгетическую активность. Некоторые из этих соединений показали многообещающую анальгетическую активность по сравнению со стандартным препаратом диклофенаком натрия.

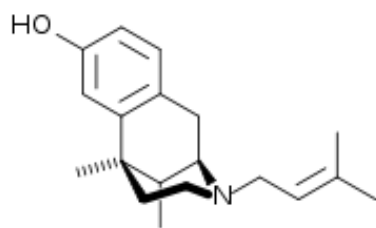


диклофенак

Реакцией Манниха на основе 2-[(2,4-динитрофенил)сульфанил]-5(6)-замещенные-1Н-бензимидазолов с соответствующим вторичным амином и параформальдегидом в присутствии кон-

Дата поступления 24.12.23

центрированной соляной кислоты в этаноле получены новые основания Манниха<sup>9</sup>. Синтезированные соединения оценены на анальгетическую и противовоспалительную активность. Было обнаружено, что значительное число из них проявляет хорошую активность. Установлено, что 2-(2,4-динитрофенилсульфанил)-6-метокси-1-пирролидин-4-илметил-1Н-бензимидазол является более сильным анальгетиком, чем стандартный пентазоцин, и практически эквивалентен по противовоспалительной активности стандартному пентазоцину.



**пентазоцин**

В работе<sup>10</sup> синтезирован ряд 5-арилиденпиридазин-3-онов, замещенных в положении 2 арилпиперазиноалкильным фрагментом, и оценено анальгетическое действие соединений. Пиридазины с 3-хлорфенилпиперазинометильным заместителем также обладают выраженным противовоспалительным и жаропонижающим действием. Анальгетическая активность у мышей была подвергнута анализу Ханша, и получена значительная корреляция с липофильностью и константами Гаммета.

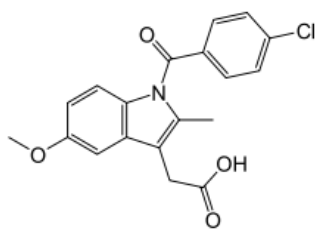
Реакцией 2-замещенных бензимидазолов с соответствующими альдегидом и ацетофенонами синтезирован ряд новых оснований Манниха 2-замещенных бензимидазолов<sup>11</sup>. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-ЯМР и ЖХ-МС. Соединения оценивали на анальгетическую и противовоспалительную активность *in vivo*. Показано, что синтезированные основания Манниха проявили значительную анальгетическую и противовоспалительную активность и не вызывают побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Описан синтез новой серии оснований Манниха 5-метил-3-замещенных пиперазинометил-2-бензоксазолинонов<sup>12, 13</sup>. Структуры синтезированных соединений установлены методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа. Соединения исследовали на предмет их противовоспалительной и анальгетической активности *in vivo* в двух различных биоанализах в тестах на мышцах. Кроме того, были определены ulcerогенные эффекты соединений. Среди протестиро-

ванных производных наиболее многообещающие результаты получены для соединений, несущих электроноакцепторные заместители (F, Cl, COCH<sub>3</sub>) в *para*-положении фенильного ядра пиперазинового кольца в положении 3 бензоксазолинонового фрагмента. Анальгезирующая активность всех соединений выше, чем их противовоспалительная активность, и поэтому такая высокая анальгетическая активность указывает на то, что соединения могут проявлять центральный эффект.

Синтезированы восемнадцать новых оснований Манниха конденсацией эквимольных количеств соответствующих производных 6-замещенных-2-аминобензоизола с 4-замещенными ацетофенонами в присутствии формальдегида и концентрированной соляной кислоты<sup>14, 15</sup>. Чистоту и гомогенность синтезированных соединений стандартно проверяли методом ТСХ с использованием систем растворителей бензол:метанол (50:50 по объему). Все синтезированные соединения были охарактеризованы методами ИК-Фурье, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-ЯМР и масс-спектроскопии. Из синтезированных соединений некоторые были выбраны случайным образом и проверены на анальгетическую активность, однако лишь немногие соединения проявили превосходную активность по сравнению со стандартными лекарствами.

В работе<sup>16</sup> был получен ряд производных 2-[[4-(замещенный фенил/бензил)-1-пиперазинилметил]-6-(4-метоксифенил)-3(2Н)пиридазинона и исследован на анальгетическую и противовоспалительную активность. Структуры этих новых производных пиридазинона подтверждены их ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрами, а также элементным анализом. Среди полученных соединений наиболее перспективным анальгетиком и противовоспалительным средством оказался 2-[[4-(4-фторфенил)-1-пиперазинилметил]-6-(4-метоксифенил)-3(2Н)пиридазинон. Это соединение показало более сильную анальгетическую активность, чем ацетилсалициловая кислота, в тесте на корчи, вызванные фенилбензохиноном. Также он показал противовоспалительную активность, сравнимую с активностью стандартного соединения индометацина, в отношении каррагинан-индуцированного отека лапы. Побочные эффекты соединений исследовали на слизистой оболочке желудка. Ни одно из соединений не продемонстрировало ulcerогенного действия на желудок по сравнению с референтными нестероидными противовоспалительными препаратами. На основании имеющихся данных установлена связь структура-активность ряда 2-[[4-(замещенный-фенил/бензил)-1-пиперазинилметил]-6-(4-метоксифенил)-3(2Н)пиридазинов.



**индометацин**

2,4,5-трифенилимидазол синтезировали кипячением бензоина, бензальдегида и ацетата аммония в эквимольных количествах<sup>17</sup>. Основания Манниха были синтезированы с использованием абстрагируемого водорода, присутствующего в 2,4,5-трифенилимидазоле, поскольку различные лекарства, полученные реакцией Манниха, оказались более эффективными и менее токсичными, чем их исходные лекарства. Различные основания Манниха 2,4,5-трифенилимидазола – 5-((2,4,5-трифенил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]-имидазол, 5-((2,4,5-трифенил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол, 3-(2,4,5-трифенил-1Н-имидазол-1-ил)метил)морфолин, N,N-диметил(2,4,5-трифенил-1Н-имидазол-1-ил)метанамин и N-этил-N-((2,4,5-трифенил-1Н-имидазол-1-ил)метил)этанамин синтезированы с выходами 61.4, 66.7, 78, 75.2, 73 % соответственно. Все синтезированные соединения охарактеризованы на основании данных элементного анализа, ИК- и <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопии. Все тестируемые соединения показали противовоспалительную и обезболивающую активность от умеренной до хорошей.

В работе<sup>18</sup> была исследована новая серия оснований Манниха 1-((1-замещенный-этил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-2-замещенный-фенилпиразолидин-3,5-диона. Они были синтезированы и оценены как антиноцицептивные агенты на мышах. Структуры полученных продуктов были выяснены с использованием методов ИК, <sup>1</sup>Н-ЯМР и масс-спектропии. Некоторые соединения показали многообещающую анальгетическую активность по сравнению со стандартным препаратом диклофенак натрия.

Исследования анальгетической активности оснований Манниха также рассматривалось и в более ранних работах<sup>19, 20</sup>.

Основания Шиффа и фенилгидразон изатина были получены путем взаимодействия изатина и соответствующих ароматических первичных аминов/гидразинов<sup>21</sup>. Реакцией их с формальдегидом и дифениламино синтезирован новый ряд соответствующих N-оснований Манниха. Химическое строение подтверждено данными <sup>1</sup>Н-ЯМР, ИК-спектрометрии и элементного анализа. Соединения были проверены на анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую ак-

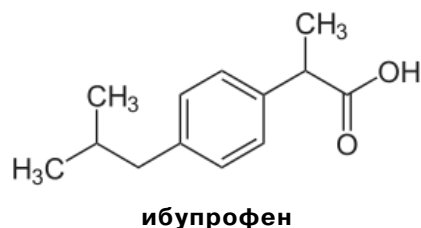
тивность. Установлено, что 1-дифениламинометил-3-(1-нафтилимино)-1,3-дигидроиндол-3-он, 3-(1-нафтилимино)-5-бром-1,3-дигидроиндол-2-он и 1-дифениламинометил-3-(4-метилфенилимино)-1,3-дигидроиндол-3-он проявляют наибольшую анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность соответственно. Наиболее активным соединением ряда оказался 1-дифениламинометил-3-(4-метилфенилимино)-1,3-дигидроиндол-3-он.

Основания Манниха дегидрозингерона синтезированы реакцией Манниха с гидрохлоридами диалкиламина, а также альдольной конденсацией ванилина с диалкиламинобутан-2-оном<sup>22</sup>. Сообщается, что они проявляли противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

Целью работы<sup>23</sup> являлся синтез и оценка обезболивающего, противовоспалительного и противомикробного действия некоторых новых оснований Шиффа и Манниха производных изатина. Синтезирован ряд новых производных 3-(4-(2-(замещенных бензилиденамино)тиазол-4-ил)-фенилимино)-1-((диметиламино)метил)-5-фториндолин-2-она оснований Шиффа и Манниха. с использованием различных ароматических альдегидов с производными изатина. Химическое строение всех синтезированных соединений подтверждено методами ИК, <sup>1</sup>Н-ЯМР, масс-спектров и элементного анализа. Все синтезированные соединения прошли проверку на анальгетическую, противовоспалительную и противомикробную активность. Результаты анальгетической, противовоспалительной и антимикробной активности показали, что некоторые из синтезированных соединений показали многообещающие результаты. В ходе этого исследования были выявлены мощные обезболивающие, противовоспалительные и антимикробные агенты, и эти молекулы будут подвергнуты дальнейшим исследованиям в клиниках.

Новый ряд замещенных производных 1,3,4-оксадиазола был синтезирован путем конденсации различных аминов с 5-(1-(4-изобутилфенил)-этил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тионов в присутствии формальдегида<sup>24</sup>. Структура синтезированных соединений охарактеризованы на основе физико-химического, спектрального и элементного анализа. Все новые синтезированные соединения были протестированы *in vivo* на их противовоспалительную активность при индуцированном каррагинаном отеке лапы крысы. Соединения, проявившие хорошую противовоспалительную активность, были дополнительно проверены на предмет их анальгетического, жаропонижающего и ulcerогенного действия. Результаты противовоспалительных исследований показали, что некоторые соединения показали многообещающую

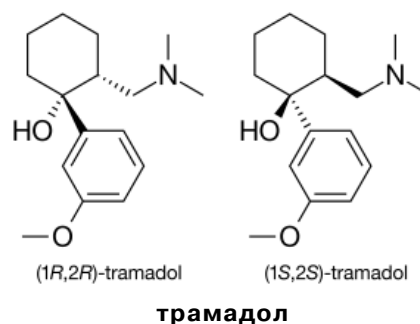
анальгетическую активность, в том числе по сравнению со стандартным препаратом ибупрофеном.



Новая серия производных N'-((1-(замещенный амино)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)-4-(2-(метил/фенил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-бензогидразида была разработана и синтезирована из антралиновой кислоты<sup>25</sup>. Все синтезированные соединения охарактеризованы спектроскопическими методами и элементным анализом. Для скрининга анальгетической и противовоспалительной активности были проведены методика отдергивания хвоста и тест на отек лапы, индуцированный каррагинаном, соответственно. Все соединения также исследовали на их ульцерогенность. Некоторые соединения проявили значительную активность, в частности 53 и 69 % в дозе 10 и 20 мг/кг соответственно. Они также продемонстрировали 47% (10 мг/кг) и 65% (20 мг/кг) противовоспалительную активность, что составляет одну четверть язвенного индекса референтных препаратов диклофенака и аспирина.

Синтезированы основания Шиффа изатина с аминотиазолом, его N-Манниховы основания и производные спироизатина<sup>26</sup>. Их химическая структура была подтверждена данными инфракрасного, <sup>1</sup>H-ядерного магнитного резонанса и элементного анализа. Антимикробную активность оценивали в отношении четырех патогенных бактерий и двух патогенных грибов. Противовоспалительную активность и обезболивающее действие тестировали на крысах. Установлено, что полученные соединения активны в отношении бактерий и грибов, и проявляли противовоспалительную активность, имея процентное значение защиты 34.69, 32.65, 38.77 и 36.73 по сравнению с процентным значением защиты 46.93. Также эти соединения продемонстрировали анальгетическую активность с % защиты 67.51, 64.78 и 49.81 по сравнению со стандартом с % защиты 79.56.

Синтез и исследование анальгетической активности ряда 6-(алкиламино)-метилгексагидро-5-арил- и аралкил-4,7-метаноиндан-5-олов и соответствующих пропионатных эфиров описаны в работе<sup>27</sup>. Некоторые из этих соединений продемонстрировали легкую анальгезирующую эффективность, сравнимую с эффективностью трамадола.



Сообщается<sup>28</sup>, что бензодиазепины и их полициклические производные представляют собой очень важный класс биологически активных соединений. Они находят многочисленные новые применения и широко используются в качестве противосудорожного, противовоспалительного, болеутоляющего, снотворного, седативного и антидепрессивного средства. В этой работе 1,5-бензодиазепины были синтезированы конденсацией *o*-фенилендиамина и кетонов, например, циклогексанона в присутствии сульфатированного циркония (катализатор). Основания Манниха были синтезированы с ацетофеноном, *p*-нитроацетофеноном, *n*-хлорацетофеноном и формальдегидом. Все синтезированные соединения были охарактеризованы методами <sup>1</sup>H ЯМР и ИК спектрального анализа. Синтезированные соединения были проверены на анальгетическую активность (как центральные, так и периферические). Было обнаружено, что полученные соединения обладают хорошей периферической анальгетической активностью, а некоторые из них также обладают и хорошей центральной анальгетической активностью.

Реакция 1H-индол-2,3-диона с замещенными анилинами в присутствии уксусной кислоты дает основания Шиффа<sup>29,30</sup>. Реакция оснований Шиффа с различными вторичными аминами в присутствии формальдегида дает основания Манниха. Синтезированные основания Манниха были проверены на антибактериальную, анальгетическую и противовоспалительную активность стандартными методами. Строение соединений подтверждено физическими и спектральными данными. Показана высокая анальгетическая активность этих соединений.

Ряд нескольких новых индоловых оснований Манниха был синтезирован из индола путем реакции с соответствующим альдегидом и различными соединениями, содержащими вторичный амин<sup>31</sup>. Синтезированные соединения охарактеризованы методами ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектрального анализа. Все синтезированные соединения проявили значительную антиноцицептивную активность и проявили умеренную антимикробную активность.

Синтезированы новые основания Шиффа и Манниха производных изатина<sup>32</sup>. Структуры этих соединений установлены методами ИК, <sup>1</sup>H-ЯМР анализа. Все соединения оценивали на анальгетическую и ulcerогенную активность. Большинство соединений проявляли значительную анальгетическую активность и меньшую ulcerогенную активность по сравнению со стандартными препаратами.

Целью работы<sup>33</sup> было синтезировать некоторые новые основания N-Манниха производных гексагидрохиназолин-2-она и оценить их эффективность, что обусловлено фармакологической активностью этих соединений, такой как анальгетическая, антибактериальная и двигательная активность. В этом исследовании целевой продукт синтезируется трехстадийным процессом: на первой стадии производные 2-бензилидена были синтезированы из циклогексанона и бензальдегида. На следующем этапе из продукта первого этапа (2-бензилидена) синтезировали 3-амино,4-фенил,3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2-он и гидроксид полукарбазида. Конечные производные синтезировали реакцией Манниха. Синтези-

рованные производные N-Манниховые основания 2-амино-4-фенил-3,4,5,6,7,8 гексагидрохиназолин-2-она были охарактеризованы с помощью ИК-Фурье-спектроскопии, ЯМР <sup>1</sup>H и других физико-химических методов. Показано, что все синтезированные производные показали хорошую анальгетическую, антибактериальную и двигательную активность.

Анальгетические свойства оснований Манниха также стали объектом исследований в работах<sup>34, 35</sup>.

Таким образом, основания Манниха обладают высокой анальгетической активностью, в связи с чем они находят широкое применение в медицинской практике. Поэтому поиск новых оснований Манниха с различной химической структурой, изучение взаимосвязи строения этих соединений с их биологической активностью представляет как научный, так и практический интерес с точки зрения органической и фармацевтической химии. В связи с этим продолжение исследований в этой области имеет определенную актуальность на современном этапе развития фармакологии и фармацевтики.

## Литература

1. Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г., Исмаилова С.В., Гаджиева Г.Э. Биологически активные пиперидинсодержащие основания Манниха // Баш. хим. ж. – 2022. – Т.29, №2. – С.29-42.
2. Гаджиева Г.Э. Антифунгальная активность аминометоксипроизводных норборненового ряда // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – №4. – С.19-33.
3. Гаджиева Г.Э. Аминофеноксипроизводные норборнена в качестве бактерицидных препаратов // Известия Тульского государственного университета. Серия Естественные науки. – 2023. – №1. – С.27-36.
4. Гасанова К.Ф. Применение оснований Манниха в качестве препаратов для лечения малярии // Вестник Башкирского государственного педагогического университета. – 2023. – №3. – С.52-58.
5. Исмаилова С.В. Применение оснований Манниха в качестве антиконвульсантных препаратов // Вестник Башкирского государственного педагогического университета. – 2023. – №3. – С.89-94.
6. Мамедбейли Э.Г., Бабаева В.Г. Цитотоксические свойства оснований Манниха // Вестник Башкирского государственного педагогического университета. – 2023. – №3. – С.100-106.
7. Эфендиева К.М. Основания Манниха в качестве ноотропных препаратов // Вестник Башкирского государственного педагогического университета. – 2023. – №3. – С.149-154.
8. Datar P.A., Limaye S.A. Design and Synthesis of Mannich bases as Benzimidazole Derivatives as Analgesic Agents // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med, Chem. – 2015. – V.14, №1. – Pp.35-46.
9. Gangula M.R., Reddy Y.N., Vijayakumar B. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of N-mannich bases of substituted 2-

## References

1. Mammadbeyli E.H., Ayyubov I.H., Ismailova S.V., Hadjiev G.E. *Biologicheski aktivnye piperidinsoderzhashie osnovaniya Mannikha* [Biologically active piperidine-containing Mannich bases]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, vol.29, no.2, pp.29-42.
2. Gadzhieva G.E. *Antifungalnaya aktivnost aminometokspiroizvodnykh norbornenovogo ryada* [Antifungal activity of aminomethoxy derivatives of the norbornene series]. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* [Bulletin of the Bashkir State Medical University], 2022, no.4, pp.19-33.
3. Gadzhieva G.E. *Aminophenoksipiroizvodnye norbornena v kachestve bakteritsidnykh preparatov* [Aminophenoxy derivatives of norbornene as bactericidal drugs]. *Izvestiya Tulkogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya Estestvennye nauki* [News of Tula State University. Series Natural Sciences], 2023, no.1, pp.27-36.
4. Gasanova K.F. *Primenenie osnovaniy Mannikha v kachestve preparatov dlya lecheniya malyarii* [The use of Mannich bases as drugs for the treatment of malaria]. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta* [Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University], 2023, no.3, pp.52-58.
5. Ismailova S.V. *Primenenie osnovaniy Mannikha v kachestve antikonvulsantnykh preparatov* [The use of Mannich bases as anticonvulsant drugs]. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta* [Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University], 2023, no.3, pp.89-94.
6. Mammadbayli E.H., Babaeva V.H. *Tsitotoksicheskiye svoystva osnovaniy Mannikha* [Cytotoxic properties of Mannich bases]. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta* [Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University], 2023, no.3, pp.100-106.

- mercapto-1H-benzimidazoles // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.– 2013.– V.4, №1.– Pp.38-46.
10. Rubat C., Coudert P., Albuissou E. Synthesis of Mannich Bases of Arylidene-pyridazinones as Analgesic Agents // Journal of Pharmaceutical Sciences.– 1992.– V.81, №11.– Pp.1084-1087.
11. Kumar N., Sharma C.S., Ranawat M. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of novel mannich bases of benzimidazoles // Journal of Pharmaceutical Investigation.– 2014.– V.45, №1.– Pp.65-71.
12. Gokhan N., Koksall M., Kupeli E. Some New Mannich Bases of 5-Methyl-2-Benzoxazolinones With Analgesis and Anti-Inflammatory Activities // Turkish Journal of Chemistry.– 2005.– V.29, №4.– Pp.31-39.
13. Koksall M., Gokhan N., Kupeli E. Analgesic and antiinflammatory activities of some new Mannich bases of 5-nitro-2-benzoxazolinones // Arch. Pharm. Res.– 2007.– V.30, №4.– Pp.419-424.
14. Bele D.S., Singhvi I. Synthesis of Some Mannich Bases of 6-Substituted-2-Aminobenzothiazole as Analgesic // Research Journal of Pharmacy and Technology.– 2014.– V.7, №3.– Pp.316-321.
15. Bele D.S., Singhvi I. Synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenic activity of some Mannich bases of 6-substituted-2-aminobenzothiazole // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry.– 2011.– V.1, №4.– Pp.1058-1065.
16. Gokce M., Bakir G., Sahin M.F. Synthesis of new Mannich bases of arylpyridazinones as analgesic and anti-inflammatory agents // Arzneimittelforschung.– 2005.– V.55, №6.– Pp.318-325.
17. Arora R., Gill N.S., Kapoor R. Synthesis of 2,4,5-Triphenylimidazoles Novel Mannich Bases as Potential Antiinflammatory and Analgesic Agents // Current Research in Chemistry.– 2012.– V.4, №4.– Pp.99-109.
18. Tiwari A., Singh A. Synthesis and antinociceptive activity of novel mannich base derivatives of some new fused 3,5-pyrazolidinedione // J. Adv. Pharm. Tech. Res.– 2014.– V.5, №1.– Pp.41-47.
19. Wilson W., Kyi Z-Y. Synthetic analgesics and related compounds. Part IV. Mannich bases from phenyl-substituted acetones // Journal of the Chemical Society.– 1952.– №8.– Pp.1321-1326.
20. Welch W.M., Harbert C.A., Sarqes R. Analgesic and tranquilizing activity of 5,8-disubstituted 1-tetralone Mannich bases // J. Med. Chem.– 1977.– V.20, №5.– Pp.699-705.
21. Sridhar S.K., Ramesh A. Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives // Biol. Pharm. Bull.– 2001.– V.24, №10.– Pp.1149-1152.
22. Jayasekhar P., Rao S.B., Santhakumari G. Synthesis And Pharmacological Activity Of Some Mannich Bases Of Dehydrozingerone // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.– 1998.– V.60, №4.– Pp.191-195.
23. Prakash C.R., Raja S., Govindaraj S. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and *in vitro* antimicrobial studies of some novel schiff and mannich base of 5-substituted isatin derivatives // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.– 2014.– V.6, №10.– Pp.160-166.
7. Efendiyeva K.M. *Osnovaniya Mannikha v kachestve nootropnykh preparatov* [Mannich's bases as nootropic drugs]. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta* [Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University], 2023, no.3, pp.149-154.
8. Datar P.A., Limaye S.A. [Design and Synthesis of Mannich bases as Benzimidazole Derivatives as Analgesic Agents]. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med, Chem*, 2015, vol.14, no.1, pp.35-46.
9. Gangula M.R., Reddy Y.N., Vijavakumar B. [Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of N-mannich bases of substituted 2-mercapto-1H-benzimidazoles]. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2013, vol.4, no.1, pp.38-46.
10. Rubat C., Coudert P., Albuissou E. [Synthesis of Mannich Bases of Arylidene-pyridazinones as Analgesic Agents]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1992, vol.81, no.11, pp.1084-1087.
11. Kumar N., Sharma C.S., Ranawat M. [Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of novel Mannich bases of benzimidazoles]. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2014, vol.45, no.1, pp.65-71.
12. Gokhan N., Koksall M., Kupeli E. [Some New Mannich Bases of 5-Methyl-2-Benzoxazolinones With Analgesis and Anti-Inflammatory Activities]. *Turkish Journal of Chemistry*, 2005, vol.29, no.4, pp.31-39.
13. Koksall M., Gokhan N., Kupeli E. [Analgesic and antiinflammatory activities of some new Mannich bases of 5-nitro-2-benzoxazolinones]. *Arch. Pharm. Res.*, 2007, vol.30, no.4, pp.419-424.
14. Bele D.S., Singhvi I. [Synthesis of Some Mannich Bases of 6-Substituted-2-Aminobenzothiazole as Analgesic]. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2014, vol.7, no.3, pp.316-321.
15. Bele D.S., Singhvi I. [Synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenic activity of some Mannich bases of 6-substituted-2-aminobenzothiazole]. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2011, vol.1, no.4, pp.1058-1065.
16. Gokce M., Bakir G., Sahin M.F. [Synthesis of new Mannich bases of arylpyridazinones as analgesic and anti-inflammatory agents]. *Arzneimittelforschung*, 2005, vol.55, no.6, pp.318-325.
17. Arora R., Gill N.S., Kapoor R. [Synthesis of 2,4,5-Triphenylimidazoles Novel Mannich Bases as Potential Antiinflammatory and Analgesic Agents]. *Current Research in Chemistry*, 2012, vol.4, no.4, pp.99-109.
18. Tiwari A., Singh A. [Synthesis and antinociceptive activity of novel Mannich base derivatives of some new fused 3,5-pyrazolidinedione]. *J. Adv. Pharm. Tech. Res*, 2014, vol.5, no.1, pp.41-47.
19. Wilson W., Kyi Z-Y. [Synthetic analgesics and related compounds. Part IV. Mannich bases from phenyl-substituted acetones]. *Journal of the Chemical Society*, 1952, no.8, pp.1321-1326.
20. Welch W.M., Harbert C.A., Sarqes R. [Analgesic and tranquilizing activity of 5,8-disubstituted 1-tetralone Mannich bases]. *J. Med. Chem*, 1977, vol.20, no.5, pp.699-705.
21. Sridhar S.K., Ramesh A. [Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives]. *Biol. Pharm. Bull.*, 2001, vol.24, no.10, pp.1149-1152.
22. Jayasekhar P., Rao S.B., Santhakumari G. [Synthesis And Pharmacological Activity Of Some Mannich Bases

24. Singhhai A., Gupta M.K. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of Mannich bases of 1,3,4-oxadiazole derivative // *Journal of Advanced Scientific Research*.– 2020.– V.1, №1.– Pp.70-76.
25. Saravanan G., Alagarsamy V., Prakash C.R. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic properties of some novel N'-((1-(substituted amino)methyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(2-(methyl/phenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzohydrazide derivatives // *Drug Discov. Ther.*– 2012.– V.6, №2.– Pp.78-87.
26. Mondal P., Banerjee M., Jana S., Bose A. Synthesis and Evaluation of 1,3 Di-Substituted Schiff, Mannich Bases and Spiro Isatin Derivatives // *Journal of Young Pharm.*– 2010.– V.2, №2.– Pp.169-172.
27. Aboul-Enein M.N., El-Azzouny A., Abdallah N.A. Synthesis of some 6-(alkylamino)-methyl hexahydro-5-aryl and aalkyl-4,7-merhanoinidan-5-ols and certain of their propionate esters as analgesics // *Med. J. Islamic World Acad. Sci.*– 1993.– V.6, №2.– Pp.99-107.
28. Pandeya S.N., Raiput S.N. Synthesis & Analgesic Activity of Mannich & Schiff Bases of 1,5-Benzodiazepines // *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*.– 2012.– V.2, №1.– Pp.76-84
29. Patro V.J., Panda C.S., Sahoo B. Synthesis and screening for antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activity of Mannich bases derived from 1H-indole-2,3-dione // *Journal of the Indian Chemical Society*.– 2012.– V.89, №7.– Pp.913-918.
30. Pandeya S.N., Sriram D., Alagarsamy V. Synthesis and evaluation of some novel Schiff and Mannich bases indole-2,3-diones as potential antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory agents // *Acta Pharmaceutica Turktca*.– 1999.– V.51, №4.– Pp.153-158.
31. Kalusalingam A., Sunilson J.A., Kulkarini S.D. Antinociceptive and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 1H-Indoles // *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*.– 2010.– V.1, №1.– Pp.502-509.
32. Ramachandran S., Uma Maheswari V. Synthesis, analgesic and ulcerogenic evaluation of some novel Schiff and Mannich bases of isatin derivatives // *International Journal of Pharma and Bio Sciences*.– 2011.– V.2, №1.– Pp.251-260.
33. Byju K., Jayalakshmi B. Analgesics, Antibacterial and Locomotor activity of synthesised Mannich bases of Quinazoline 2-one derivatives // *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*.– 2015.– V.4, №1.– Pp.238-246.
34. Tasci H., Ayci A., Can O.D., Kelekci G. Novel Triazole Based Mannich Bases As Analgesic And Antiinflammatory Agents // XXV EFMC International Symposium On Medicinal Chemistry.– Ljubljana, Sloveniya.– 2018.– Pp.11-13.
35. Rajasekaran A., Rajamanickam V., Thirupathy R. Analgesic and anti-epileptic activity of N-Mannich bases of some substituted benzotriazoles // *International Journal of Chemical Sciences*.– 2004.– V.2, №3.– Pp.445-449.
23. Prakash C.R., Raja S., Govindaraj S. [Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and *in vitro* antimicrobial studies of some novel schiff and mannich base of 5-substituted isatin derivatives]. *International Journal of Pharmacy and Pharmacuetical Sciences*, 2014, vol.6, no.10, - pp.160-166.
24. Singhhai A., Gupta M.K. [Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of Mannich bases of 1,3,4-oxadiazole derivative]. *Journal of Advanced Scientific Research*, 2020, vol.1, no.1, pp.70-76.
25. Saravanan G., Alagarsamy V., Prakash C.R. [Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic properties of some novel N'-((1-(substituted amino)methyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(2-(methyl/phenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzohydrazide derivatives]. *Drug Discov. Ther.*, 2012, vol.6, no.2, pp.78-87.
26. Mondal P., Banerjee M., Jana S., Bose A. [Synthesis and Evaluation of 1,3 Di-Substituted Schiff, Mannich Bases and Spiro Isatin Derivatives]. *Journal of Young Pharm.*, 2010, vol.2, no.2, pp.169-172.
27. Aboul-Enein M.N., El-Azzouny A., Abdallah N.A. [Synthesis of some 6-(alkylamino)-methyl hexahydro-5-aryl and aalkyl-4,7-merhanoinidan-5-ols and certain of their propionate esters as analgesics]. *Med. J. Islamic World Acad. Sci.*, 1993, vol.6, no.2, pp.99-107.
28. Pandeya S.N., Raiput S.N. [Synthesis & Analgesic Activity of Mannich & Schiff Bases of 1,5-Benzodiazepines]. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol.2, no.1, pp.76-84.
29. Patro V.J., Panda C.S., Sahoo B. [Synthesis and screening for antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activity of Mannich bases derived from 1H-indole-2,3-dione]. *Journal of the Indian Chemical Society*, 2012, vol.89, no.7, pp.913-918.
30. Pandeya S.N., Sriram D., Alagarsamy V. [Synthesis and evaluation of some novel Schiff and Mannich bases indole-2,3-diones as potential antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory agents]. *Acta Pharmaceutica Turktca*, 1999, vol.51, no.4, pp.153-158.
31. Kalusalingam A., Sunilson J.A., Kulkarini S.D. [Antinociceptive and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 1H-Indoles]. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2010, vol.1, no.1, pp.502-509.
32. Ramachandran S., Uma Maheswari V. [Synthesis, analgesic and ulcerogenic evaluation of some novel Schiff and Mannich bases of isatin derivatives]. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2011, vol.2, no.1, pp. 251-260.
33. Byju K., Jayalakshmi B. [Analgesics, Antibacterial and Locomotor activity of synthesised Mannich bases of Quinazoline 2-one derivatives]. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 2015, vol.4, no.1, pp.238-246.
34. Tasci H., Ayci A., Can O.D., Kelekci G. [Novel Triazole Based Mannich Bases As Analgesic And Antiinflammatory Agents]. XXV EFMC International Symposium On Medicinal Chemistry, Ljubljana, Sloveniya, 2018, pp.11-13.
35. Rajasekaran A., Rajamanickam V., Thirupathy R. [Analgesic and anti-epileptic activity of N-Mannich bases of some substituted benzotriazoles]. *International Journal of Chemical Sciences*, 2004, vol.2, no.3, pp.445-449