

Bioaktivne molekule – policiklički derivati gvanidina

DOI: 10.15255/KUI.2014.001
KUI-8/2015
Pregledni rad
Prispjelo 22. siječnja 2014.
Prihvaćeno 20. ožujka 2014.

M. Šekutor i K. Mlinarić-Majerski*

Zavod za organsku kemiju i biokemiju,
Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10 000 Zagreb

|| Sažetak

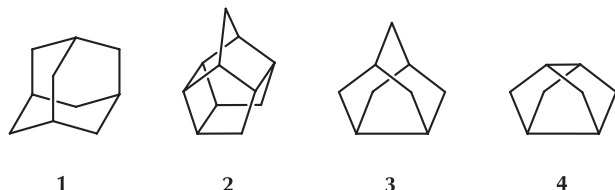
Biološka aktivnost različitih adamantanskih derivata i njihova primjena opisane su u brojnim preglednim člancima. Isto tako, mnogi revijalni članci opisuju biološku aktivnost i primjenu gvanidinskih spojeva. Međutim do sada nije načinjen pregled koji bi se bavio gvanidinskim derivatima adamantana i drugih policikla, tj. spojevima koji sadrže obje navedene podjedinice u istoj molekuli. U ovom radu bit će stoga dan pregled policikličkih derivata gvanidina, i to s naglaskom na njihovu primjenu kao potencijalnih farmakofora.

|| Ključne riječi

Adamantan, policikli, gvanidin, bioaktivni spojevi, farmakofori

Uvod

Policiklički kavezasti spojevi (slika 1) često se uvode u molekule za koje je već dokazana određena biološka aktivnost.¹ Različitim se strukturnim modifikacijama poboljšavaju farmakoforna svojstva policikličke molekule te se, kako je vidljivo iz brojnih literaturnih primjera, time povećava djelotvornost bioaktivne podjedinice.² Naravno je često u strukturama različitih bioaktivnih spojeva prisutan adamantanski fragment,³ i to zahvaljujući njegovim posebnim svojstvima koja uključuju lipofilnost, krutost strukture i malu napetost u molekuli.⁴ Niti jedan drugi ugljikovodik (osim metila) nije do danas u tolikoj mjeri primjenjivan za poboljšavanje farmakološke aktivnosti već poznatih lijekova. Razlog tome je povećanje lipofilnosti molekula zbog prisutnosti adamantanske podjedinice čime se poboljšavaju stabilnost i distribucija spojeva u krvnoj plazmi te je omogućen lakši prolazak kroz staničnu membranu.⁵



Slika 1 – Policiklički strukturni fragmenti koji se najčešće uvode u strukture farmakofora: adamantan (1), pentacycloundecane (2), noradamantan (3) i bisnoradamantan (4)

Fig. 1 – Polycyclic structural fragments most often introduced into the pharmacophores: adamantane (1), pentacycloundecane (2), noradamantane (3) and bisnoradamantane (4)

S druge pak strane, gvanidini su poznati kao važni građevni elementi u stanicama živih organizama, pa je tako gvanidinska podjedinica dio aminokiseline arginina te purinske baze gvanina. Gvanidin je jedna od najjačih organskih baza,⁶ a sastoji se od ugljikova atoma povezanog s trima dušikovim atomima, pri čemu su prisutna dva aminska i jedan iminski dušik. Nakon protoniranja dolazi do delokalizacije pozitivnog naboja te je nastali protonirani gvanidin planaran i rezonantno stabiliziran zbog nastanka aromatičnog Y-delokaliziranog sustava sa 6 π -elektrona.⁷ Navedene osobine čine gvanidinske derivate vrlo važnima u procesima molekuskog prepoznavanja u biološkim sustavima. Važno je napomenuti da je gvanidinska podjedinica u fiziološkim uvjetima prisutna u svom protoniranom obliku. Spojevi s gvanidinskim strukturama česti su kandidati za potencijalne lijekove zbog mogućnosti interakcije s mnogim biološkim supstratima, a imaju zanimljiva biokemijska svojstva budući da su to organski spojevi s dobrom topljivošću u vodenom mediju.⁸ Također je poznato da neki spojevi s gvanidinskom strukturom imaju antimikrobna, antivirusna te antitumorska djelovanja.⁹ Osim u temeljnim građevnim jedinicama živih organizama, gvanidinski fragmenti prisutni su i u mnogobrojnim prirodnim organskim spojevima koji su izolirani iz različitih mikroorganizama i morskih beskralježnjaka pa sve do biljaka i kopnenih beskralježnjaka.¹⁰

S obzirom na široku primjenjenost gvanidinskih i adamantanskih (te drugih policikličkih) spojeva u studijama biološke aktivnosti, neočekivano malo primjera postoji u literaturi za derivate koji bi kombinirali ova dva strukturna fragmenta u istoj molekuli. Zbog toga će ovdje biti detaljnije razmotreni postojeći literaturni primjeri kako bi se pokazalo da ova klasa spojeva ima svoju potencijalnu primjenu u istraživanjima biološke aktivnosti, kao i u potrazi za novim farmakoforima. Ovdje valja naglasiti da je prisutnost i primjena derivata policikličkih molekula odnosno gvanidina u polju medicinske kemije već dosta temeljito obrađena u literaturi u cijelom nizu revijalnih članaka i knjiga. Svrha

* Autor za dopisivanje: Prof. dr. sc. Kata Mlinarić-Majerski
e-pošta: majerski@irb.hr

ovog pregleda stoga nije detaljno razmatranje aktivnosti tih fragmenata kada su samostalno prisutni u bioaktivnim molekulama, već je ovdje temeljni cilj dati samo općeniti pregled primjene navedenih fragmenata kako bi se u nastavku mogle naglasiti prednosti i mogućnosti primjene policikličkih derivata gvanidina.

Adamantan u strukturama bioaktivnih spojeva

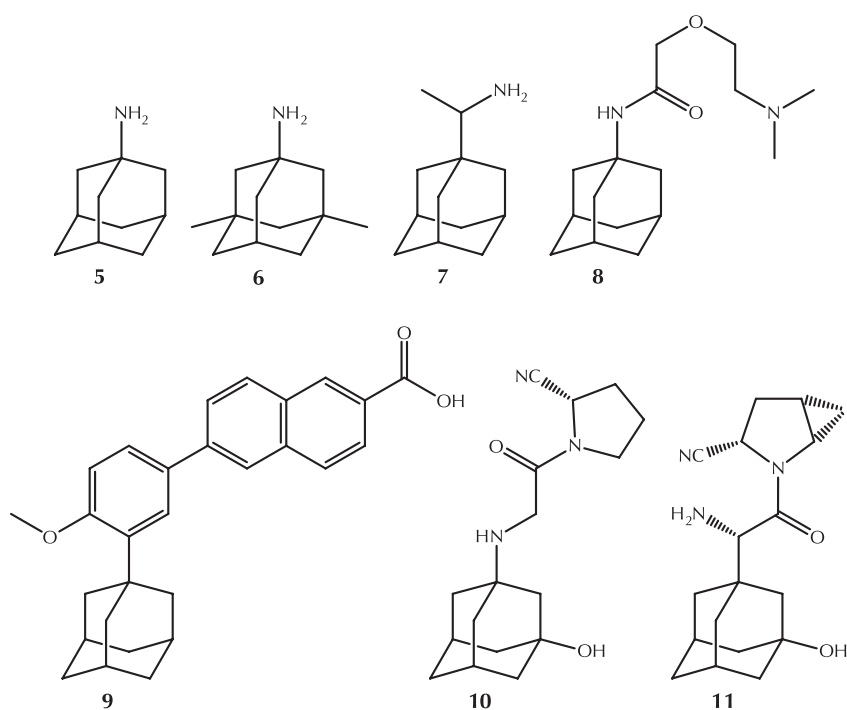
Adamantanski skelet čest je fragment u bioaktivnim spojevima, a trenutačno se u fazi kliničkih ispitivanja nalazi sedam adamantanskih molekula (slika 2).³ Prva upotreba adamantanskih spojeva kao lijekova počela je 1960-ih otkrićem antivirusne aktivnosti 1-aminoadamantana (**5**) koji se pokazao uspješan protiv virusa gripe tipa A.¹¹ Daljnjim istraživanjima utvrđeno je da ima aktivnost i kod virusa hepatitisa C¹² te kod Parkinsonove bolesti.¹³

Virus gripe ulazi u stanice endocitozom, a nizak pH u endosomu potiče fuziju membrane virusa s endosomom nakon čega dotok protona kroz transmembranski protein M2 uzrokuje ulazak virusne RNA u citoplazmu stanice.¹⁴ Amantadin (**5**) blokira ionske kanale u transmembranskom proteinu M2,¹⁵ nema migracije iona H⁺ te se time sprječava ulazak virusne RNA u citoplazmu i daljnja replikacija virusa je onemogućena.¹⁶ Drugi adamantanski amin, 1-(1-aminoetil)adamantan (**7**), poznat pod imenom rimantadin, također ima antivirusnu aktivnost te ima manje nuspojave od amantadina. 1-Amino-3,5-dimetiladamantan (**6**), poznat pod imenom memantin, našao je pak svoju primjenu kod liječenja Parkinsonove¹⁷ i Alzheimerove bolesti,¹⁸ a njegovo djelovanje kod neurodegenerativnih oboljenja temelji

se na onemogućavanju pretjeranog dotoka iona Ca²⁺ u neurone zbog blokade ionskih kanala.¹ Međutim u novije vrijeme pojavili su se sojevi virusa gripe rezistentni na adamantanske amine, pa se istražuju novi adamantanski derivati s potencijalnom antivirusnom aktivnošću.¹⁹ Adamantanski derivati amina pokazuju određenu aktivnost i kod drugih virusa kao što je primjerice HIV, uzročnik AIDS-a.²⁰ Klinički primijenjen spoj **8** (tromantadin) također pokazuje antivirusnu aktivnost te je aktivan protiv herpesa²¹, dok se derivat **9** primjenjuje kod tretiranja akni.²²

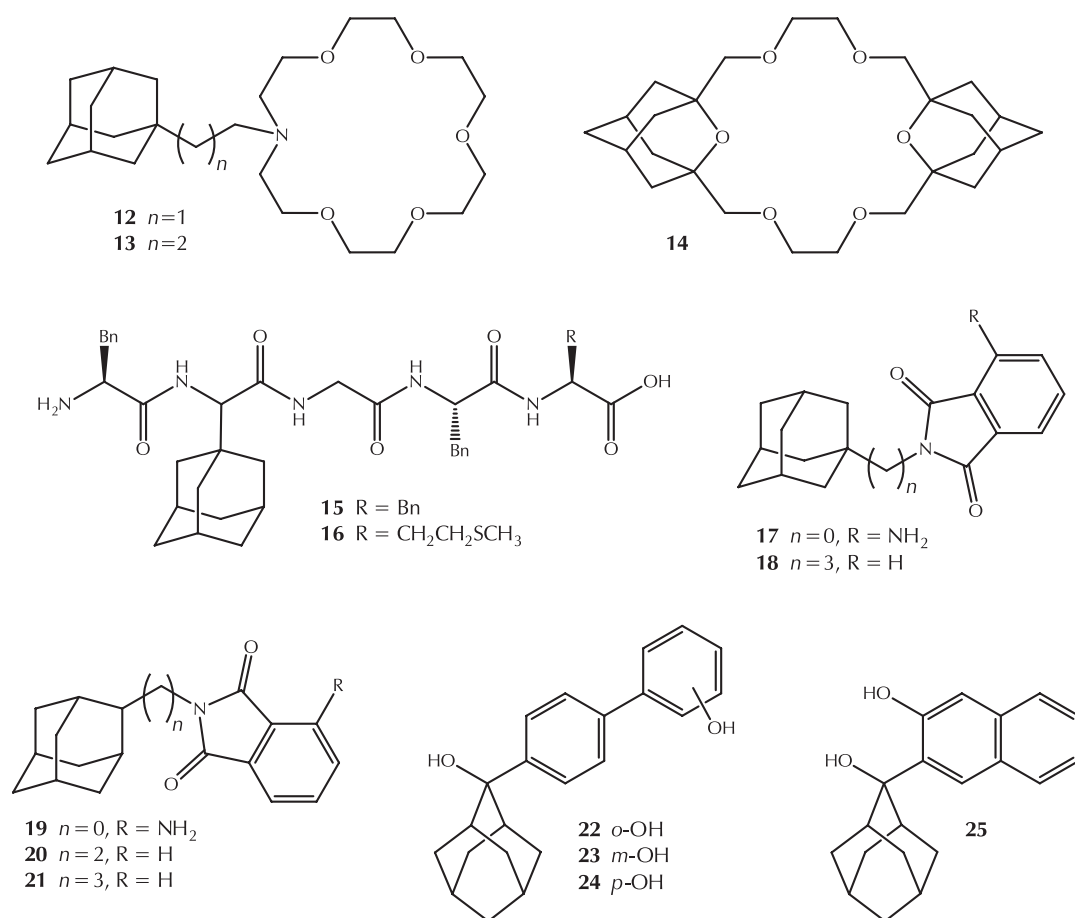
Poznato je da se na površini stanica nalaze različiti receptori koji su po svojoj prirodi proteini, a koji su zaslužni za prijenos informacija iz okoline putem dobivenih kemijskih signala.²³ Jasno je da njihova inhibicija ima velik utjecaj na funkcije u stanicama, a time i na metaboličke procese, te je tu ključ farmakološke primjene. Upravo zbog činjenice da adamantanski fragment vrlo lako blokira ionske kanale u proteinima, njegovi derivati nalaze vrlo široku primjenu u području inhibicije bioloških receptora.²⁴ Ovisno o receptorima na koje djeluju, adamantanski derivati mogli bi u budućnosti služiti za sprječavanje cijelog niza oboljenja uzrokovanih metaboličkim poremećajima kao što su npr. hipertenzija, hiperglikemija odnosno dijabetes, upalni procesi, neurodegenerativne bolesti, itd.³

Adamantanski derivati našli su primjenu i kod liječenja dijabetesa. Spojevi **10** (vildagliptin) i **11** (saksagliptin) pokazali su se aktivnim kod dijabetesa tipa II.²⁵ Studija, koja je provedena kako bi se utvrdila metabolička razgradnja vildagliptina, pokazala je brzu apsorpciju spoja i eliminaciju produkata razgradnje iz organizma, što je i očekivano za adamantanske farmakofore (metabolička stabilnost adamantana onemogućava razgradnju skeleta) te se ne očeku-



Slika 2 – Adamantanski derivati koji su trenutačno u kliničkoj upotrebi

Fig. 2 – Adamantane derivatives currently in clinical use



Slika 3 – Primjeri adamantanskih spojeva s antiproliferativnom aktivnošću
Fig. 3 – Examples of adamantane compounds with antiproliferative activity

je interakcija vildagliptina s drugim lijekovima eventualno prisutnima u organizmu.²⁶

Visoka lipofilnost adamantana omogućuje i njegov olakšan prolazak kroz barijeru krv-mozak te je zbog toga poželjan u strukturama potencijalno neuroaktivnih spojeva.²⁷ Daljnja prednost je mogućnost blokiranja ionskih kanala, pa tako adamantanski fragment može imati dvostruku funkciju, kao nosač i kao aktivna supstancija. Adamantanski spojevi također djeluju i na parazita *Trypanosoma brucei*, uzročnika bolesti spavanja,¹⁹ neki derivati pokazuju i antimikrobnu aktivnost²⁸ te aktivnost prema uzročnicima tuberkuloze,²⁹ a uočena je i antifungalna aktivnost nekih adamantanskih spojeva.³⁰ Posebno je zanimljivo da se određeni adamantanski derivati primjenjuju i kod tretiranja tumorskih oboljenja.³¹ Istraživanja antiproliferativne aktivnosti adamantanskih spojeva u posljednje su vrijeme vrlo intenzivna i u našem laboratoriju te su neki od pripremljenih spojeva prikazani na slici 3.³²

Gvanidin u strukturama bioaktivnih spojeva

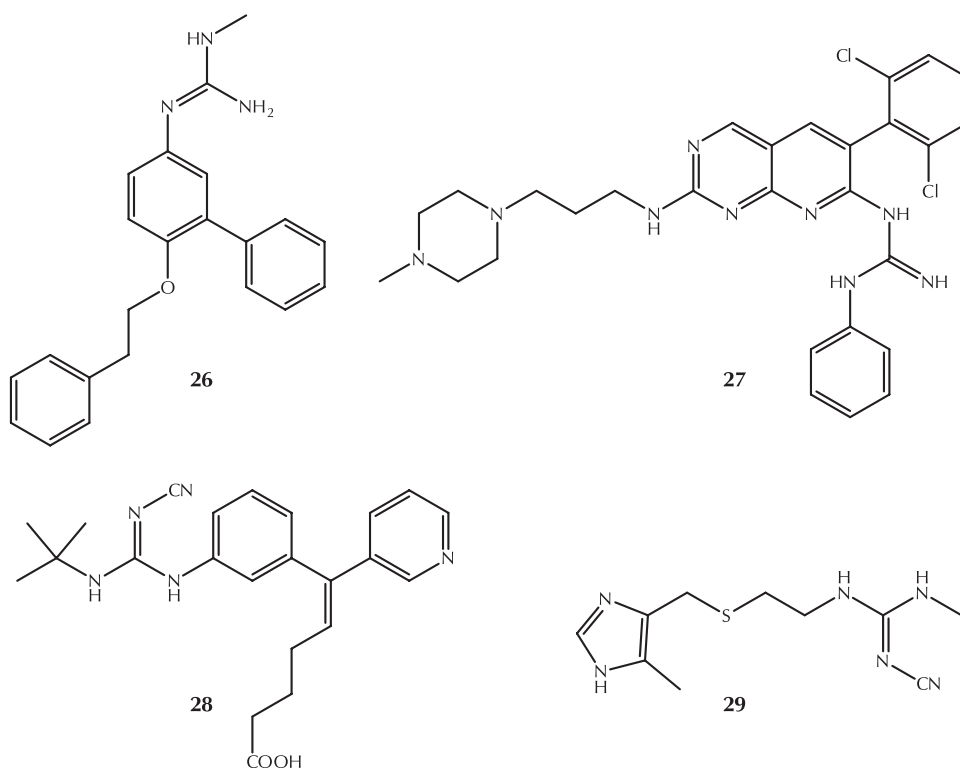
Gvanidinske podjedinice prisutne su u mnogim biološki aktivnim molekulama, a neki od tih spojeva već imaju svoju primjenu u kliničkom liječenju (slika 4).

Tako je primjerice spoj **26** antagonist glikoproteina C5a,

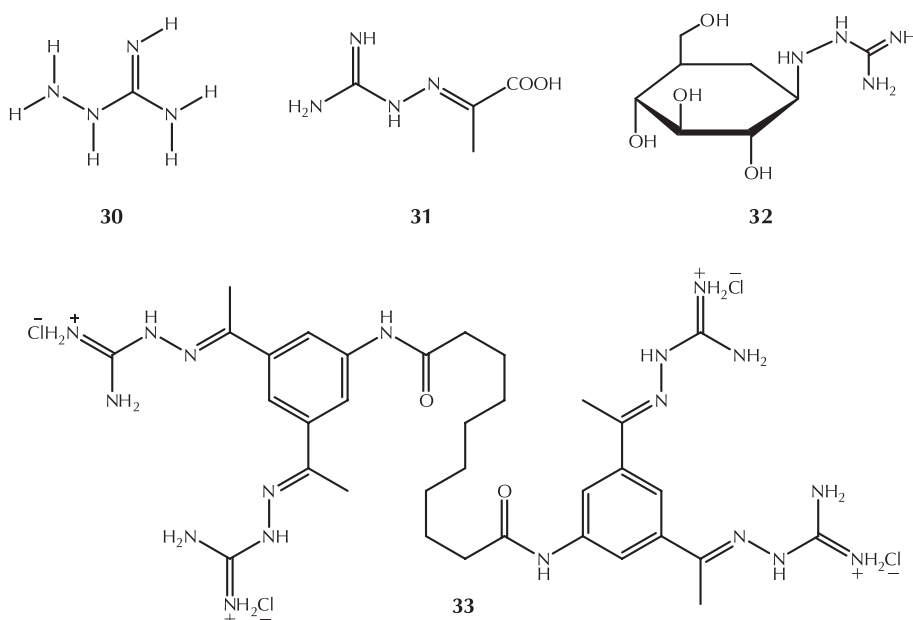
receptora koji sudjeluje u upalnim procesima, spoj **27** je aktivan kao inhibitor enzima tirozin-kinaze, a **28** inhibira tromboksan-A2-sintazu i sprječava nastajanje taloga na stijenkama krvnih žila.³³ Još jedan bioaktivni spoj je cijanogvanidinski derivat cimetidin (**29**), koji djeluje kao antagonist histaminskog receptora te inhibira proizvodnju želučane kiseline i primjenjuje se kod liječenja čira na želucu.⁶

Klasa potencijalno biološki aktivnih spojeva su i mimetici aminokiseline arginina³⁴ te poliaminski derivati gvanidina.⁸ Kod ovakvih peptidomimetika prisutne su određene modifikacije u odnosu na strukturu arginina te se uvođenjem nekih dodatnih funkcijskih skupina ili dvostrukih veza postiže drugačije djelovanje na enzime u usporedbi s običnim argininom.

Gvanidini imaju svoju funkciju i kod transporta kroz molekulske membrane zbog svoje interakcije s fosfatnim ili nekim drugim anionskim podjedinicama prisutnim na površini stanica.³⁵ Jako vezivanje vodikovim vezama te elektrostatske interakcije koje gvanidini omogućuju prva su faza u procesima transporta. Iako su stanične membrane u pravilu nepropusne za polarne molekule zbog svoje hidrofobne unutrašnjosti, ipak postoje određeni transmembranski proteini koji omogućuju ovakav transport, a koji u pravilu imaju mnogo jedinica arginina u svojim strukturama. Čest proces je i međusobno povezivanje komplementar-



Slika 4 – Strukture gvanidinskih derivata koji su u kliničkoj upotrebi
Fig. 4 – Structures of guanidine derivatives currently in clinical use



Slika 5 – Struktura aminogvanidina (30), derivati aminogvanidina s piruvatom 31 i glukozom 32 te tetragvanilhidrazonski derivat 33

Fig. 5 – Structure of aminoguanidine (30), aminoguanidine derivatives with pyruvate 31 and glucose 32, and tetraguanidylhydrazone derivative 33

nih liposoma koji posjeduju gvanidinske odnosno fosfatne fragmente, što rezultira stvaranjem divovskih liposoma te multikomponentnih liposomskih sistema. Zbog navedenih svojstava derivati gvanidina imaju potencijalnu primjenu kao nosači bioaktivnih molekula kroz staničnu membranu.

Primjena gvanidina kao antitumorskih farmakofora također je poznata,³⁶ a određeni gvanidini imaju i antivirusno djelovanje te se upotrebljavaju protiv virusa gripe.³⁷ Mehanizam njihova djelovanja zasnovan je na inhibiciji virusne neuraminidaze, enzima koji je odgovoran za daljnje

širenje virusa u respiratornom sustavu. Derivati gvanidina inhibiraju i protein odgovoran za izmjenu Na^+/H^+ , što ima svoju kliničku primjenu kod liječenja hipertenzije te sprječavanja srčanog udara,³⁸ a neki derivati imaju antimikrobnu i antiparazitsku aktivnost.³⁹

Posebno zanimljivi primjeri bioaktivnih derivata gvanidina su oni koji u svojoj strukturi imaju aminogvanidinsku podjedinicu (slika 5). Aminogvanidin (**30**) je inhibitor sintaze dušikova monoksida (NOS), enzima koji katalizira oksidaciju L-arginina u L-citrulin i NO.⁴⁰ Ta inhibicija može imati svoju potencijalnu primjenu kod liječenja hipertenzije te dijabetesa tipa I. Aminogvanidin također reagira s mnogim derivatima glukoze prisutnim u stanicama stvarajući triazine te tako sprječava nastanak nekih drugih gliko-produkata čime pomaže u suzbijanju dijabetesa, a trenutačno se nalazi u fazi kliničkih ispitivanja.⁴¹ Još jedan primjer bioaktivnog derivata aminogvanidina je tetragvanilhidrazonski spoj **33**, koji ima protuupalna,⁴² anticitokinska,⁴³ antivirusna⁴⁴ te antimalarijska svojstva.⁴⁵ Mehanizam njegova djelovanja također podrazumijeva inhibiciju sintaze dušikova monoksida (NOS).

Derivati aminogvanidina našli su svoju primjenu i kao potencijalni antitumorski agensi,⁴⁶ a njihovo antiproliferativno djelovanje u prvom se redu temelji na enzimskoj inhibiciji koja omogućava blokadu daljnjeg rasta tumora te smrt tumorskih stanica. Neki gvanilhidrazoni imaju i antimikrobnu aktivnost,⁴⁷ kao i aktivnost prema uzročniku tuberkuloze.⁴⁸

Policiklički gvanidini kao bioaktivni spojevi

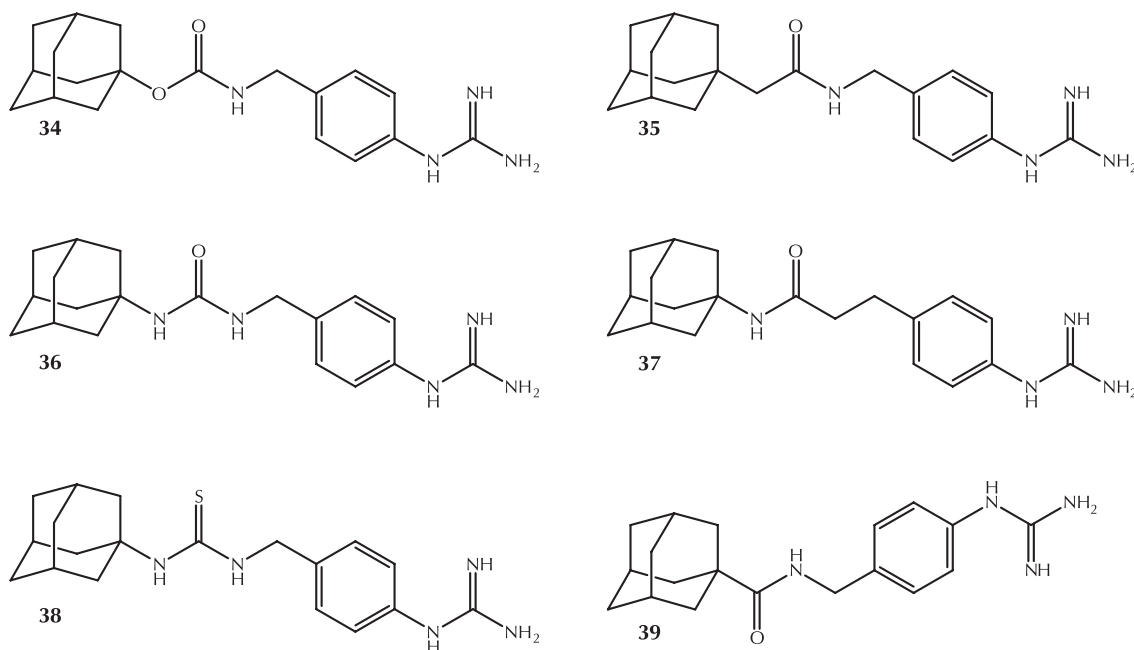
U nastavku će biti opisani postojeći literaturno poznati policiklički derivati gvanidina uz osvrt na njihovu aktivnost i primjenu.

Moroder i sur. pripravili su seriju adamantanskih (4-amino-metil)fenilgvanidina (slika 6) te ih istraživali kao potencijalne inhibitore ljudskih urokinaza, enzima čija je pojačana ekspresija kod tumorskih stanica u korelaciji s procesima metastaziranja tumora.⁴⁹ Studijom inhibicije cijelog niza derivata utvrđeno je da, iako potreban, hidrofobni fragment ima neočekivano mali utjecaj na inhibitorna svojstva te da je mnogo značajnija priroda same razmaknice. Istraživanjem ove serije adamantanskih spojeva pokazalo se da najbolji inhibitorni učinak ima spoj **36** s ureidnom skupinom u razmaknici (tablica 1), a to je najvjerojatnije posljedica dodatne stabilizacije stvaranjem još jedne vodikove veze preko ureidnog NH.

Tablica 1 – Inhibicija ljudskog urokinaznog aktivatora plazminogena (uPA) s adamantanskim fenilgvanidinima **34** – **39**
Table 1 – Inhibition of human urokinase plasminogen activator (uPA) with adamantane phenylguanidines **34**–**39**

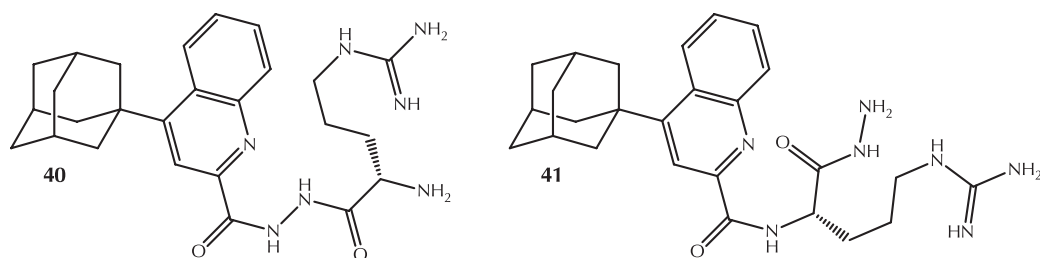
Spoj Compound	$K_i/\mu\text{mol dm}^{-3}$
34	13
35	40
36	2,4
37	120
38	$> 10^3$
39	102

Sljedeći primjer je serija adamantanskih kinolina koju su pripravili *Jain i sur.* radi ispitivanja djelovanja na uzročnika tuberkuloze, koja uključuje i dva derivata s gvanidinskom

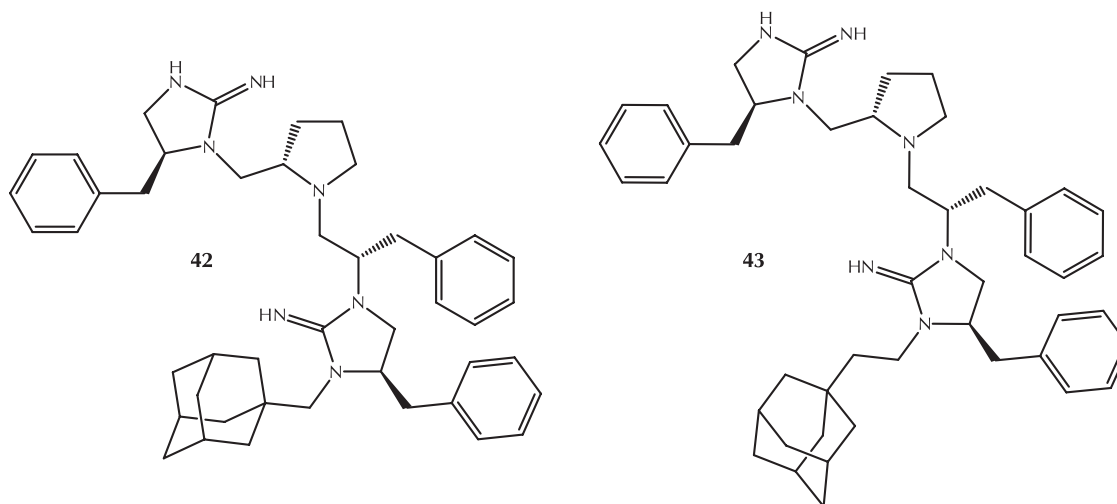


Slika 6 – Adamantanski derivati fenilgvanidina **34** – **39**

Fig. 6 – Adamantane phenylguanidine derivatives **34**–**39**



Slika 7 – Adamantanski kinolini s gvanidinskom podjedinicom
Fig. 7 – Adamantane quinolines with a guanidine subunit



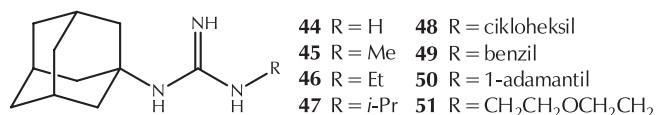
Slika 8 – Adamantanski spojevi s dvjema gvanidinskim podjedinicama
Fig. 8 – Adamantane compounds with two guanidine subunits

podjedinicom (slika 7).⁵⁰ Oba gvanidinska derivata pokazala su aktivnost te inhibiraju rast bakterije *Mycobacterium tuberculosis* soja H37Rv. Važno je napomenuti da je spoj **41** pokazao najbolje rezultate u cijeloj sintetiziranoj seriji (ukupno 57 spojeva) te pokazuje inhibiciju rasta od 99 % već pri koncentraciji 3,125 $\mu\text{g ml}^{-1}$, a utvrđeno je da nije citotoksičan što ga čini jako dobrim kandidatom za eventualnu kliničku primjenu.

Još jedno istraživanje sa svrhom pronalaženja spojeva aktivnih protiv uzročnika tuberkuloze proveli su Nefzi i sur.⁵¹ U seriji od 600 spojeva pripravljena su i dva adamantanska derivata koja u strukturi imaju čak dvije cikličke gvanidinske podjedinice, a koji se razlikuju samo po duljini poveznice između adamantana i prvog cikličkog gvanidina. Tako je u spoju **42** poveznica metilenska, a u spoju **43** etilenska skupina (slika 8). Njihova aktivnost je podjednaka te iznosi 91 % inhibicije rasta pri koncentraciji 3,9 $\mu\text{g ml}^{-1}$, a autori su uočili i da je hidrofobnost supstituenata dosta važna za bioaktivnost ovakvih spojeva.

Dalje slijede primjeri spojeva u kojima je gvanidinski strukturni fragment izravno vezan na adamantanski skelet. Krajem 1960-ih Geluk, Schut i Schlatmann pripravili su 1-adamantilgvanidin kako bi ispitivali njegova antivirusna svojstva (slika 9).⁵² Autori su, potaknuti tada otkrivenom

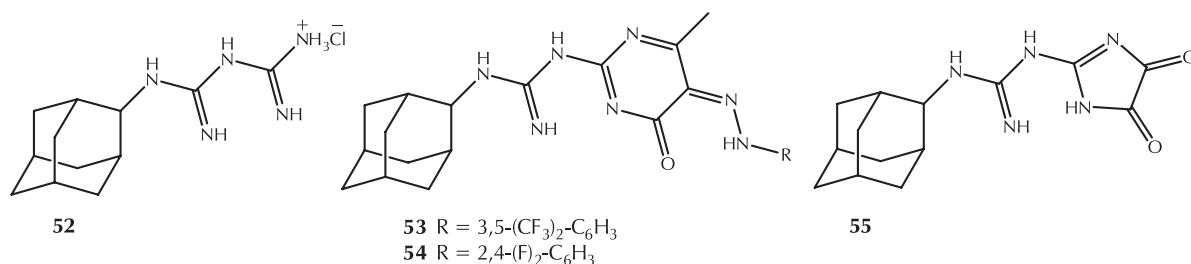
antivirusnom aktivnošću 1-aminoadamantana, odlučili pripremiti bazičniji gvanidinski analog. Rezultati antivirusnih ispitivanja pokazali su da je 1-adamantilgvanidin aktivan protiv virusa gripe, čak i *in vivo*, no 1-aminoadamantan je ipak bio učinkovitiji. Sintetizirano je i nekoliko derivata 1-adamantilgvanidina, no oni nisu pokazali nikakvu učinkovitost protiv gripe *in vivo*.



Slika 9 – Struktura 1-adamantilgvanidina (**44**) i njegovih derivata **45–51**

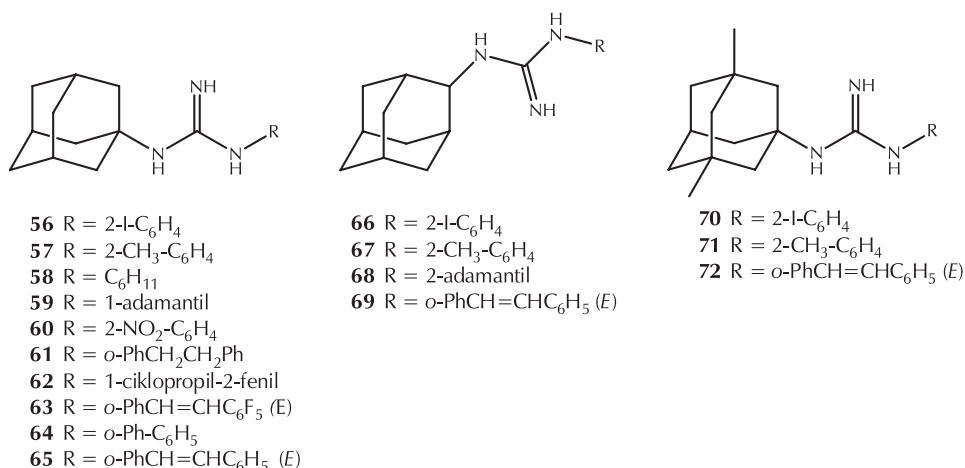
Fig. 9 – Structure of 1-adamantylguanidine (**44**) and its derivatives **45–51**

Eisa i sur. pripravili su seriju adamantanskih spojeva supstituiranih na položaju 2 adamantana, a navedeni spojevi zapravo su derivati bigvanidina (slika 10).⁵³ Provedena antimikrobna ispitivanja pokazala su da je u ovoj seriji ispitivanih spojeva spoj **54** najaktivniji protiv bakterije *Escherichia coli*.

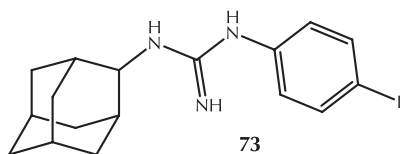


Slika 10 – Strukture 2-adamantilnih derivata gvanidina

Fig. 10 – Structures of 2-adamantylguanidine derivatives

Slika 11 – Adamantanski gvanidini aktivni kao σ -receptoriFig. 11 – Adamantane guanidines active as σ receptors

Keana i sur. prilikom sustavne studije potencijalnih liganda za σ -receptor pripravili su cijeli niz različitih aromatskih i alifatskih gvanidinskih derivata, a između ostaloga i tri serije supstituiranih adamantanskih gvanidina prikazanih na slici 11.⁵⁴ Ispitivanje bioaktivnosti dobivenih spojeva pokazalo je značajno povećanje afiniteta prema σ -receptoru prilikom uvođenja lipofilnog adamantanskog fragmenta u molekule u usporedbi s aromatskim analogima.



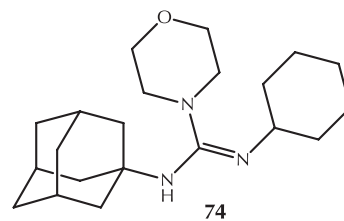
Slika 12 – Struktura 1-(4-jodofenil)-3-(2-adamantil)gvanidina (73)

Fig. 12 – Structure of 1-(4-iodophenyl)-3-(2-adamantyl)guanidine (73)

Leurs i sur. odabrali su derivat gvanidina 73 (slika 12) kao perspektivan između 3360 farmakološki aktivnih supstanacija te je ovaj spoj poslužio kao ishodište za dizajn nove serije inhibitora kemokinskog receptora CXCR3.⁵⁵ Supresija navedenog receptora mogla bi dovesti do suzbijanja tumora i nekih autoimunih bolesti. Iako su autori praćenjem

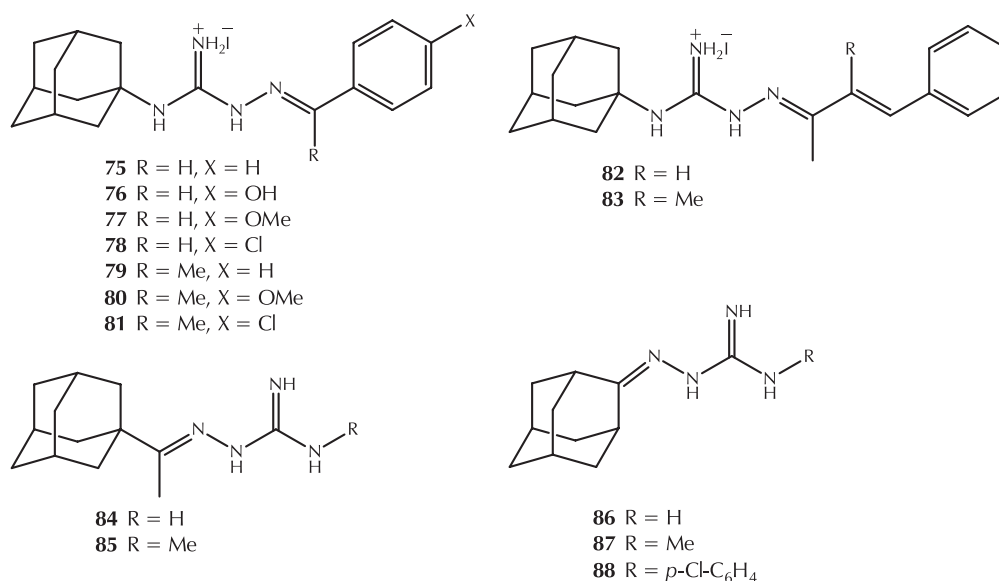
inhibitornih svojstava serije sintetiziranih derivata došli do spoznaje da je bolje zamijeniti gvanidinsku skupinu kvaternim amonijevim solima, a adamantansku terpenskom mirtenilnom skupinom, ipak ostaje činjenica da je početni adamantansko-gvanidinski derivat bioaktivan te da je poslužio u razvoju drugih potencijalnih farmakofora.

Vrlo istraživani adamantanski derivat gvanidina je morfolinški spoj 74 (slika 13), koji se pokazao aktivnim u blokadi K⁺-kanala u različitim tkivima i djeluje kao antagonist.⁵⁶ Humphrey i sur. utvrdili su da je spoj 74 djelotvoran diuretik te da se specifično veže u stanicama bubrega i glatkom mišićnom tkivu krvnih žila, a njegovo djelovanje započinje već pri submikromolarnim koncentracijama.



Slika 13 – Struktura morfolinškog derivata adamantanskog gvanidina 74

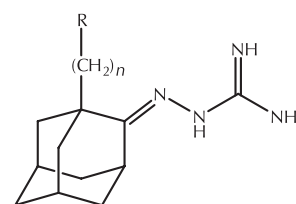
Fig. 13 – Structure of a morpholine derivative of adamantane guanidine 74



Slika 14 – Adamantanski derivati s različito vezanom aminogvanidinskom podjedinicom
 Fig. 14 – Adamantane derivatives with a differently bound aminoguanidine subunit

Radi ispitivanja antivirusne aktivnosti *Nishimura i sur.* sintetizirali su adamantanske spojeve s aminogvanidinskom podjedinicom prikazane na slici 14.⁵⁷ Navedeni su spojevi, ovisno o mjestu i načinu vezanja gvanidina na adamantan, bili aminogvanidinskog (gvanidinska skupina vezana jednostrukom vezom na adamantan) odnosno gvanilhidrazonskog tipa (aminska skupina vezana dvostrukom vezom na adamantan). Tako su derivati **75** – **83** aminogvanidinski s obzirom na adamantan, dok su derivati **84** – **88** gvanilhidrazonski, s time da spojevi **84** i **85** imaju dodatni ugljikov atom između adamantana i hidrazonskog dušika. Rezultati antivirusnih ispitivanja pokazali su da su ovi spojevi relativno slabo aktivni protiv virusa gripe. U cijeloj seriji pripremljenih spojeva zadovoljavajuću aktivnost imali su samo derivati **82** i **83**.

Zanimljiv literaturni primjer je studija aktivnosti derivata adamantanskog 1-alkil-2-gvanilhidrazona (slika 15) protiv *Trypanosoma brucei*, uzročnika bolesti spavanja.⁵⁸ Kod navedene serije spojeva gvanidinska podjedinica vezana je na adamantan na položaju 2 preko imino-dušika, dok su se na položaju 1 mijenjale različite alkilne odnosno fenilne



89 R = C₄H₉, n = 2 93 R = C₁₂H₂₅, n = 2
 90 R = C₆H₁₃, n = 2 94 R = Ph, n = 0
 91 R = C₈H₁₇, n = 2 95 R = Ph, n = 1
 92 R = C₁₀H₂₁, n = 2

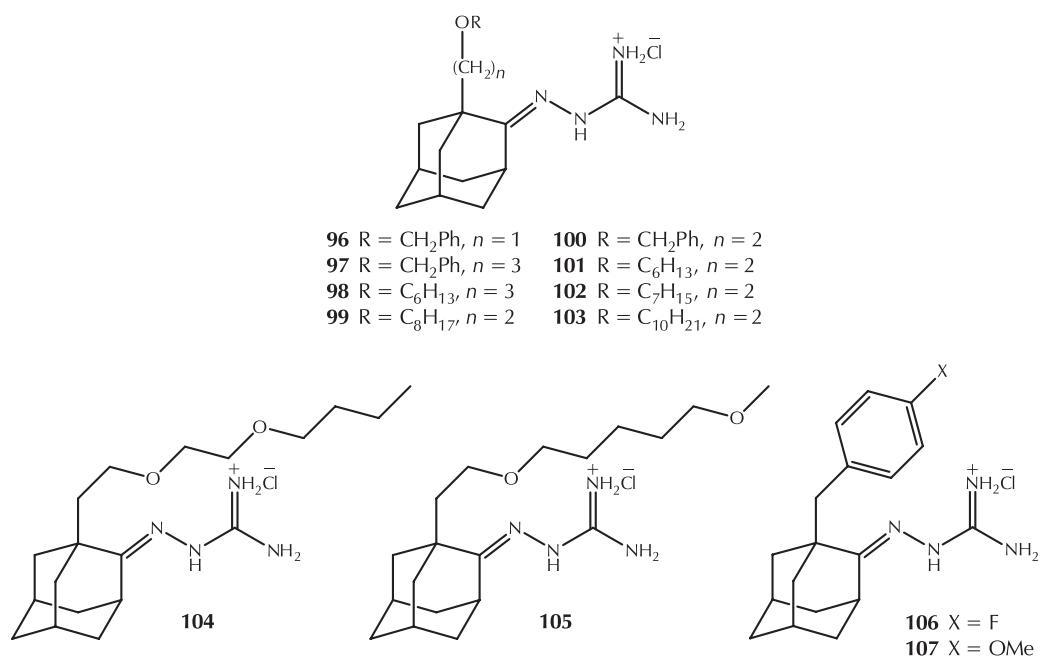
Slika 15 – Strukture adamantanskih 1-alkil-2-gvanilhidrazona **89** – **95**

Fig. 15 – Structures of adamantane 1-alkyl-2-guanylhydrazones **89–95**

skupine. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja temelji se na vjerojatnom blokiranju sustava za ionski transport koji se nalazi u membranama stanica parazita. Utvrđeno je da

Tablica 2 – Aktivnost adamantanskih 1-alkil-2-gvanilhidrazona protiv *Trypanosoma brucei*
 Table 2 – Activity of adamantane 1-alkyl-2-guanylhydrazones against *Trypanosoma brucei*

Spoj Compound	1-alkilni bočni lanac 1-alkyl side chain	IC ₅₀ /μmol dm ⁻³	IC ₉₀ /μmol dm ⁻³
89	C6	> 6,0	–
90	C8	> 6,0	–
91	C10	0,09 ± 0,02	0,11 ± 0,00
93	C14	0,8 ± 0,5	1,3 ± 0,5
94	Ph	2,12 ± 0,09	2,81 ± 0,03
95	CH ₂ Ph	0,41 ± 0,06	0,47 ± 0,01



Slika 16 – Strukture 1-oksialkilnih i 1-oksibenzilnih derivata adamantanskog 2-gvanilhidrazona **96** – **107**
 Fig. 16 – Structures of 1-alkyloxy and 1-benzyloxy derivatives of adamantane 2-guanylhydrazone **96**–**107**

je najaktivniji spoj decilni derivat **91** 1460 puta aktivniji od amantadina odnosno 77 puta aktivniji od rimantadina (tablica 2). Još jedan spoj s izraženom aktivnošću je benzilni derivat **95**, koji se pokazao 323 puta aktivnijim od amantadina odnosno 17 puta od rimantadina. Navedena serija spojeva je ovako izraženo aktivna protiv uzročnika bolesti spavanja ponajprije zbog karakterističnih stereoelektronskih svojstava gvanilhidrazonske podjedinice te sinergije s lipofilnim fragmentom vezanim na položaj 1 adamantana.

Kao nastavak navedenog istraživanja *Kolocouris i sur.* sintetizirali su i slične 1-oksialkilne odnosno 1-oksibenzilne derivate adamantanskog 2-gvanilhidrazona prikazane na slici 16.⁵⁹ Na temelju ispitivanja provedenih na navedenoj seriji spojeva autori su utvrdili da je duljina oksialkilnog lanca na položaju 1 veoma važna za bioaktivnost protiv *Trypanosoma brucei*. Tako primjerice samo spojevi **98** i **102** s deset atoma u bočnom lancu (od kojih je jedan kisikov atom) pokazuju značajnu aktivnost, dok se derivati s dvama kisikovim atomima odnosno derivati s kraćim ili duljim bočnim lancima nisu pokazali kao zadovoljavajući (tablica 3). Moguće objašnjenje za slabiju aktivnost spojeva s dvama kisikovim atomima je smanjenje lipofilnosti bočnog lanca, što otežava prolazak molekula kroz barijeru krv-mozak. Uvođenje različitih oksibenzilnih skupina u bočni lanac umjesto dugačkih oksialkilnih skupina također nije poboljšalo biološko djelovanje. Zanimljiva je činjenica da je spoj **106** s fluorovim atomom u *para*-položaju benzenskog prstena imao dvostruko izraženiju aktivnost u usporedbi s oksibenzilnim spojem **96** te s *para*-metoksi analogom **107**.

Vázquez i sur. istraživali su noradamantanski i bisnoradamantanski derivat gvanidina radi ispitivanja biološke aktivnosti, pri čemu je policiklički fragment povezan s gvanidinom metilenskom skupinom (slika 17).⁶⁰ Prilikom

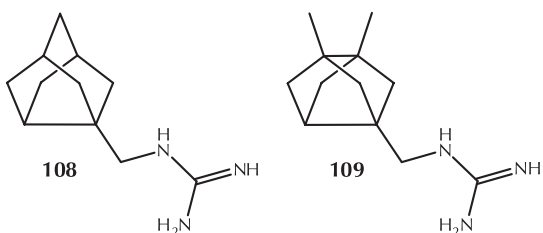
Tablica 3 – Aktivnost 1-oksialkilnih i 1-oksibenzilnih derivata adamantanskog 2-gvanilhidrazona protiv *Trypanosoma brucei*

Table 3 – Activity of 1-alkyloxy and 1-benzyloxy derivatives of adamantane 2-guanylhydrazone against *Trypanosoma brucei*

Spoj Compound	IC ₅₀ /μmol dm ⁻³	IC ₉₀ /μmol dm ⁻³
91	0,09 ± 0,02	0,11 ± 0,00
96	1,8 ± 0,2	2,42 ± 0,08
97	1,8 ± 0,2	3,9 ± 0,3
98	0,70 ± 0,07	0,98 ± 0,07
99	–	–
100	–	–
101	–	–
102	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,3
103	–	–
104	3,64 ± 0,07	4,94 ± 0,05
105	3,6 ± 0,3	4,9 ± 0,4
106	1,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2
107	2,1 ± 0,1	4,1 ± 0,1
amantadin (5)	> 132	> 132
amantadine (5)		
rimantadin (7)	7,0 ± 0,3	14,0 ± 1,7
rimantadine (7)		

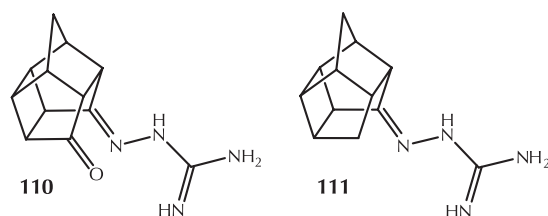
ispitivanja inhibicije kalcijevih iona kroz NMDA-receptore uočeno je da bisnoradamantanski spoj **109** pokazuje trostruko veću aktivnost od noradamantanskog spoja **108**. Za bisnoradamantanski derivat utvrđeno je da je oko deset puta aktivniji od amantadina iako nije toliko efikasan kao

memantin od kojeg je pet puta manje aktivan. Istraživanjem je također utvrđeno da ta dva policiklička gvanidina nisu antivirusno aktivni, a niti ne pokazuju aktivnost protiv uzročnika bolesti spavanja.



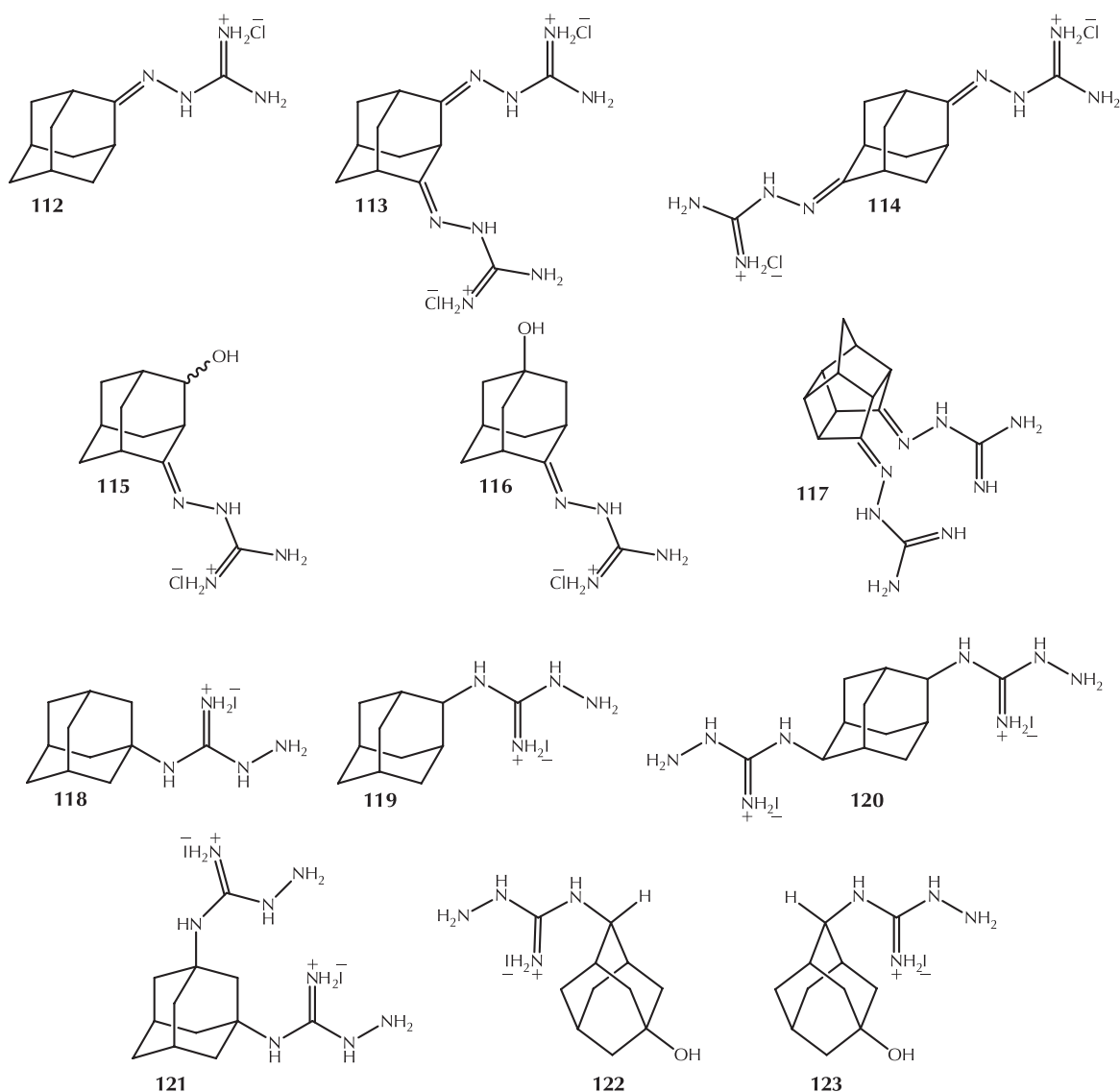
Slika 17 – Noradamantanski i bisnoradamantanski derivat gvanidina

Fig. 17 – Noradamantane and bisnoradamantane derivative of guanidine



Slika 18 – Pentacikloundekanski monogvanilhidrazoni **110** i **111**
Fig. 18 – Pentacycloundecane monoguanidylhydrazones **110** and **111**

Primjer bioaktivnih policikličkih derivata gvanidina su i pentacikloundekanski monogvanilhidrazoni **110** te **111** (slika 18) koje su pripravili *Malan i sur.* kako bi istraživali inhibiciju sinteze dušikovog monoksida (NOS), enzima koji ima važnu ulogu kod potencijalnog liječenja neurodegenerativnih oboljenja.⁶¹ Sam aminogvanidin ima određenu



Slika 19 – Policiklički derivati aminogvanidina pripremljeni u našem laboratoriju
Fig. 19 – Polycyclic derivatives of aminoguanidine synthesized in our laboratory

Tablica 4 – Utjecaj pentacikloundekanskih gvanilhidrazona **110** i **111** na stvaranje NO
 Table 4 – Effect of pentacycloundecane guanylhydrazones **110** and **111** on NO formation

Spoj Compound	$\log(\text{IC}_{50}/\text{mol dm}^{-3})$	$\text{IC}_{50}/\text{mol dm}^{-3}$	Maksimalna inhibicija u odnosu na kontrolu/% Max. inhibition compared to control/%
aminogvanidin (30) aminogvanidine (30)	$-2,64 \pm 0,05$	$2,3 \cdot 10^{-3}$	100
110	$-3,02 \pm 0,06$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	46
111	$-4,06 \pm 0,09$	$8,8 \cdot 10^{-5}$	82

inhibitornu aktivnost na ovaj enzim, te su autori pretpostavili da bi nadogradnja aminogvanidina s lipofilnim policikličkim spojem kao što je to pentacikloundekan olakšala prijelaz molekula kroz barijeru krv-mozak te bi se time povećala aktivnost. Rezultati ispitivanja upućuju na to da je monogvanilhidrazon **110** više od dva puta učinkovitiji od aminogvanidina, dok je monogvanilhidrazon **111** čak 26 puta učinkovitiji, no oba spoja povećavanjem koncentracije ipak ne uspijevaju do kraja blokirati aktivnost NOS-a (tablica 4).

Policiklički derivati aminogvanidina, gvanilhidrazoni **112** – **117**⁶² te aminogvanidini **118** – **123**⁶³ (slika 19) pripremljeni su u našem laboratoriju. Pripremljeni spojevi u svojoj strukturi posjeduju adamantanski skelet uz iznimku bisgvanilhidrazona **117** koji je derivat pentacikloundekana.

Za derivate aminogvanidina **112** – **116** ispitivana je sposobnost inhibiranja enzima, točnije mogućnost inhibicije butirilkolinesteraze (BChE), što ima moguću primjenu kod liječenja neurodegenerativnih oboljenja.⁶⁴ Navedeni gvanilhidrazoni pokazali su se kao uspješni reverzibilni inhibitori BChE (tablica 5). Utvrđeno je da inhibicija spojevima **112** i **113** nije linearna, iz čega proizlazi da postoji kompeticija između ovih gvanilhidrazona i supstrata za oba vezna mjesta u enzimu. Za preostale gvanilhidrazone nađena je linearna ovisnost te se oni vežu isključivo u aktivno mjesto enzima. Usporedbom vrijednosti konstanta inhibicije može se zaključiti da je najbolji inhibitor BChE monogvanidin **112** ($K_a = 0,55 \text{ mmol dm}^{-3}$), a značajnu sposobnost inhibicije ima i 2,4- bisgvanilhidrazon **113** ($K_a = 0,67 \text{ mmol dm}^{-3}$). Sposobnost enzimске inhibicije bila je nešto slabija za derivate **114** – **116** i to oko dva, četiri odnosno osam puta slabija u odnosu na spoj **112**. Najbolji inhibitori u ispitivanoj seriji, **112** i **113**, kao što je spomenuto, imaju i afinitet prema perifernom mjestu enzima, no on je oko pet puta niži u usporedbi s afinitetom prema katalitičkom mjestu BChE.

Kako bi se dobio dodatan uvid u način vezivanja ispitivanih spojeva u aktivno mjesto BChE, provedena su i teorijska ispitivanja uklapanja (eng. *docking*) inhibitora u enzim. Aktivno mjesto BChE sastoji se od četiriju glavnih domena: katalitičkog mjesta, hidrofobnog acilnog džepa, kolinskog mjesta i oksoanionske šupljine.⁶⁵ S obzirom na to da ispitivani spojevi imaju pozitivno nabijenu gvanidinsku podjedinicu, očekivalo se da najjaču interakciju ostvaruju upravo s

Tablica 5 – Inhibicija butirilkolinesteraze gvanilhidrazonima **112** – **116**. Konstante inhibicije određene su iz Hunter-Downsova dijagrama

Table 5 – Inhibition of butyrylcholinesterase by guanylhydrazones **112**–**116**. The inhibition constants were evaluated from the Hunter-Downs plot

Spoj Compound	$K_a/\text{mmol dm}^{-3}$	$K_{ss}/\text{mmol dm}^{-3}$
112	$0,55 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,6$
113	$0,67 \pm 0,03$	$3,1 \pm 0,6$
114	$2,5 \pm 0,4$	–
115	$1,1 \pm 0,2$	–
116	$4,0 \pm 0,5$	–

očekivalo se da najjaču interakciju ostvaruju upravo s kolinskim mjestom koje je odgovorno za stabilizaciju pozitivnih podjedinica molekula koje ulaze u aktivno mjesto enzima. Rezultati studija pokazali su postojanje mnogobrojnih bliskih kontakata inhibitora s aminokiselinskim ostatcima u aktivnom mjestu BChE. Nađeno je da su ispitivani gvanilhidrazoni najčešće smješteni u kolinskoj domeni, što je i pretpostavljeno na temelju fizikalno-kemijskih svojstava molekula. Najjača zapažena interakcija za spojeve **112** – **115** bila je vodikova veza između gvanidina i karboksilata aminokiseline Glu199. Kod svih gvanilhidrazona položaj i orijentacija adamantanske podjedinice određeni su mogućnošću stvaranja najvećeg mogućeg broja vodikovih veza između gvanidinske podjedinice i aminokiselina koje ju okružuju, što znatno stabilizira cijeli sustav. Kod bisgvanilhidrazona **113** i **114** druga gvanidinska skupina usmjerena je prema rubu aktivnog mjesta te je, s više ili manje uspjeha, stabilizirana stvaranjem vodikovih veza. Strukturno manji monogvanilhidrazonski inhibitori **112**, **115** i **116** mogu ući dublje u aktivno mjesto te su dodatno stabilizirani četirima vodikovim vezama. Iako hidroksigvanilhidrazoni **115** i **116** mogu stvarati dodatne vodikove veze sa svojim okruženjem upravo zbog posjedovanja hidroksilne skupine, to uzrokuje određenu promjenu u orijentaciji gvanidinske i adamantanske podjedinice u aktivnom mjestu u usporedbi sa spojem **112**. Zanimljivo je da su oba enantiomera hidroksigvanilhidrazona **116** mogla uspostaviti vodikove veze između svoje hidroksilne skupine i hidroksilne sku-

pine aminokiseline Ser200 koja je dio katalitičke trijade BChE-a. Na temelju ovih teorijskih razmatranja utvrđeno je da, iako je došlo do stvaranja mnogih povoljnih interakcija između inhibitora i njihova okruženja u aktivnom mjestu enzima, krutost strukture ipak je onemogućila ostvarivanje maksimalnog broja interakcija. Pri tome je najznačajniji bio izostanak hidrofobnih interakcija adamantana s okolinom zbog prevladavajućeg utjecaja stabilizacije gvanidinske podjedinice vodikovim vezama.

Zaključak

Policiklički gvanidini do danas opisani u literaturi imaju uistinu svestranu primjenu kao bioaktivni spojevi. Unatoč tome što obje podjedinice, policiklička adamantanska i gvanidinska, samostalno pokazuju značajnu bioaktivnost te se u kombinaciji s drugim funkcionalnim skupinama upotrebljavaju kao farmakofori, upravo kombinacija obje strukture u istoj molekuli dovodi do pojave novih i zanimljivih farmakofornih svojstava i djelovanja. Policiklički derivati gvanidina stoga imaju mogućnost primjene za tretiranje različitih oboljenja. Temeljem primjera navedenih u ovom pregledu može se na kraju zaključiti da su policiklički derivati gvanidina relativno slabo istražena skupina spojeva koji međutim imaju velik potencijal za daljnja ispitivanja biološke aktivnosti, sa svrhom pronalazanja novih i djelotvornijih farmakofora.

ZAHVALA

Zahvaljujemo Ministarstvu znanosti, obrazovanja i sporta za financiranje i potporu navedenih istraživanja (projekt: 098-0982933-2911).

Popis simbola i kratica

List of symbols and abbreviations

IC_{50}	– koncentracija koja uzrokuje 50 %-tnu inhibiciju, $\mu\text{mol dm}^{-3}$ – the concentration required to achieve 50 % inhibition, $\mu\text{mol dm}^{-3}$
IC_{90}	– koncentracija koja uzrokuje 90 %-tnu inhibiciju, $\mu\text{mol dm}^{-3}$ – the concentration required to achieve 90 % inhibition, $\mu\text{mol dm}^{-3}$
K_i	– konstanta disocijacije kompleksa enzim-inhibitor, $\mu\text{mol dm}^{-3}$ – enzyme-inhibitor dissociation constant, $\mu\text{mol dm}^{-3}$
K_a	– konstanta disocijacije kompleksa enzim-inhibitor za katalitičko mjesto, mmol dm^{-3} – enzyme-inhibitor dissociation constant for the catalytic site, mmol dm^{-3}
K_{SS}	– konstanta disocijacije kompleksa enzim-inhibitor za periferno mjesto, mmol dm^{-3} – enzyme-inhibitor dissociation constant for the peripheral site, mmol dm^{-3}
BChE	– butirilkolinesteraza – butyrylcholinesterase
NOS	– sintaza dušikova monoksida – nitric oxide synthase

Literatura References

- a) W. J. Geldenhuys, S. F. Malan, J. R. Bloomquist, A. P. Marchand, C. J. Van der Schyf, *Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives*, *Med. Res. Rev.* **25** (2005) 21–48, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/med.20013>. b) C. J. Van der Schyf, W. J. Geldenhuys, *Polycyclic compounds: ideal drug scaffolds for the design of multiple mechanism drugs?*, *Neurotherapeutics* **6** (2009) 175–186, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2008.10.037>. c) J. Joubert, W. J. Geldenhuys, C. J. Van der Schyf, D. W. Oliver, H. G. Kruger, T. Govender, S. F. Malan, *Polycyclic cage structures as lipophilic scaffolds for neuroactive drugs*, *ChemMedChem* **7** (2012) 375–384, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201100559>.
- a) O. K. Onajole, P. Govender, P. D. van Helden, H. G. Kruger, G. E. Maguire, I. Wiid, T. Govender, *Synthesis and evaluation of SQ109 analogues as potential anti-tuberculosis candidates*, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 2075–2079, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.046>. b) G. Lamoureux, G. Artavia, *Use of the adamantane structure in medicinal chemistry*, *Curr. Med. Chem.* **17** (2010) 2967–2978, doi: <http://dx.doi.org/10.2174/092986710792065027>.
- a) L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives*, *Chem. Rev.* **113** (2013) 3516–3604, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr100264t>. b) J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd, *The many faces of the adamantyl group in drug design*, *Eur. J. Med. Chem.* **46** (2011) 1949–1963, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.047>.
- R. C. Fort Jr., *Adamantane – The chemistry of diamond molecules*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1976.
- C. F. Chew, A. Guy, P. C. Biggin, *Distribution and dynamics of adamantanes in a lipid bilayer*, *Biophys. J.* **95** (2008) 5627–5636, doi: <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.108.139477>.
- T. Ishikawa, *Superbases for organic synthesis: guanidines, amidines and phosphazenes and related organocatalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, United Kingdom, 2009., doi: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470740859>.
- E. D. Raczynska, M. K. Cyrański, M. Gutowski, J. Rak, J.-F. Gal, P.-C. Maria, M. Darowska, K. Duczmal, *Consequences of proton transfer in guanidine*, *J. Phys. Org. Chem.* **16** (2003) 91–106, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/poc.578>.
- D. Castagnolo, S. Schenone, M. Botta, *Guanylated diamines, triamines, and polyamines: Chemistry and biological properties*, *Chem. Rev.* **111** (2011) 5247–5300, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr100423x>.
- C. L. Hannon, E. V. Anslyn, *The guanidinium group: Its biological role and synthetic analogs*, *Bioorganic Chemistry Frontiers*, vol. 3, Springer, Berlin, 1993., str. 193–255.
- R. G. S. Berlinck, *Natural guanidine derivatives*, *Nat. Prod. Rep.* **16** (1999) 339–365, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/a900338j>.
- a) W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffman, *Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine)*, *Science* **144** (1964) 862–863, doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.144.3620.862>. b) A. A. Spasov, T. V. Khamidova, L. I. Bugaeva, I. S. Morozov, *Molecular-biological problems of drug design and mechanism of drug action; Adamantane derivatives: pharmacological and toxicological properties (review)*, *Pharm. Chem. J.* **34** (2000) 1–7, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02524549>. c) J. Staničová, P. Miškovský, V. Šutiak, *Amantadine: An antiviral and antiparkinsonian agent*, *Vet. Med. (Praha)* **46** (2001) 244–256.

12. a) J. Martín, S. Navas, M. Fernández, M. Rico, M. Pardo, J. A. Quiroga, F. Zahm, V. Carreno, In vitro effect of amantadine and interferon α -2a on hepatitis C virus markers in cultured peripheral blood mononuclear cells from hepatitis C virus-infected patients, *Antiviral Res.* **42** (1999) 59–70, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542\(99\)00017-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542(99)00017-0). b) J. P. Smith, T. R. Riley III, A. Devenyi, S. I. Bingaman, A. Kunselman, Amantadine therapy for chronic hepatitis C, *J. Gen. Intern. Med.* **19** (2004) 662–668, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30057.x>.
13. J. W. Tilley, M. J. Kramer, Aminoadamantane derivatives, *Prog. Med. Chem.* **18** (1981) 1–44, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70315-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70315-1).
14. E. De Clercq, Antiviral agents active against influenza A viruses, *Nat. Rev. Drug Discov.* **5** (2006) 1015–1025, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2175>.
15. J. R. Schnell, J. J. Chou, Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus, *Nature* **451** (2008) 591–595, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature06531>.
16. a) C. Wang, K. Takeuchi, L. H. Pinto, R. A. Lamb, Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: Characterization of the amantadine block, *J. Virol.* **67** (1993) 5585–5594. b) R. A. Bright, M.-J. Medina, X. Xu, G. Perez-Orozco, T. R. Wallis, X. M. Davis, L. Povinelli, N. J. Cox, A. I. Klimov, Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: A cause for concern, *Lancet* **366** (2005) 1175–1181, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67338-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67338-2).
17. a) J. G. Henkel, J. T. Hane, Structure–anti-Parkinson activity relationships in the aminoadamantanes. Influence of bridgehead substitution, *J. Med. Chem.* **25** (1982) 51–56, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm00343a010>. b) C. G. Parsons, W. Danyasz, G. Quack, Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—A review of preclinical data, *Neuropharmacology* **38** (1999) 735–767, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00019-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00019-2).
18. K. McKeage, Memantine, a review of its use in moderate to severe Alzheimer’s disease, *CNS Drugs* **23** (2009) 881–897, doi: <http://dx.doi.org/10.2165/11201020-000000000-00000>.
19. a) N. Kolocouris, A. Kolocouris, G. B. Foscolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. D. Clercq, Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. 2, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 3307–3318, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm950891z>. b) G. Stamatou, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G. B. Foscolos, J. Neyts, E. D. Clercq, Novel 3-(2-adamantyl) pyrrolidines with potent activity against influenza A virus—identification of aminoadamantane derivatives bearing two pharmacophoric amine groups, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11** (2001) 2137–2142, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00388-2). c) G. Zoidis, C. Fytas, I. Papanastasiou, G. B. Foscolos, G. Fytas, E. Padalko, E. De Clercq, L. Naesens, J. Neyts, N. Kolocouris, Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity, *Bioorg. Med. Chem.* **14** (2006) 3341–3348, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.056>. d) G. Zoidis, A. Tsotinis, N. Kolocouris, J. M. Kelly, S. R. Prathalingam, L. Naesens, E. De Clercq, Design and synthesis of bioactive 1,2-annulated adamantane derivatives, *Org. Biomol. Chem.* **6** (2008) 3177–3185, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b804907f>. e) G. Zoidis, N. Kolocouris, J. M. Kelly, S. R. Prathalingam, L. Naesens, E. De Clercq, Design and synthesis of bioactive adamantanaminoalcohols and adamantanamines, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 5022–5030, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.009>.
20. a) K. V. Derpoorten, J. Balzarini, E. D. Clercq, J. H. Poupaert, Anti-HIV activity of N-1-adamantyl-4-aminophthalimide, *Biomed. Pharmacother.* **51** (1997) 464–468, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322\(97\)82327-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322(97)82327-X). b) J. Balzarini, B. Orzeszko, J. K. Maurin, A. Orzeszko, Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 993–1003, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.01.003>. c) J. Balzarini, B. Orzeszko-Krzesinska, J. K. Maurin, A. Orzeszko, Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 303–311, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.039>. d) M. A. El-Sherbeny, Synthesis, antitumor activity, and anti-HIV-1 testing of certain heterocyclic systems containing an adamantane nucleus, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333** (2000) 323–328, doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-4184\(200010\)333:10<323::AID-ARDP323>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1521-4184(200010)333:10<323::AID-ARDP323>3.0.CO;2-U).
21. K. S. Rosenthal, M. S. Sokol, R. L. Ingram, R. Subramanian, R. C. Fort, Tromantadine: Inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication, *Antimicrob. Agents Chemother.* **22** (1982) 1031–1036, doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.22.6.1031>.
22. G. E. Piérard, C. Piérard-Franchimont, P. Paquet, P. Quaresooz, Spotlight on adapalene, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **5** (2009) 1565–1575, doi: <http://dx.doi.org/10.1517/17425250903386269>.
23. R. R. Schmidt, New methods for the synthesis of glycosides and oligosaccharides—Are there alternatives to the Koenigs-Knorr method?, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 212–235, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.198602121>.
24. a) G. Ronsisvalle, A. Marrazzo, O. Prezzavento, L. Pasquinucci, B. Falcucci, R. Di Toro, S. Spampinato, Substituted 1-phenyl-2-cyclopropylmethylamines with high affinity and selectivity for sigma sites, *Bioorg. Med. Chem.* **8** (2000) 1503–1513, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00072-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00072-9). b) M. H. Paluchowska, A. J. Bojarski, S. Charakchieva-Minol, A. Wesolowska, Active conformation of some arylpiperazine postsynaptic 5-HT_{1A} receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.* **37** (2002) 273–283, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01312-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01312-5). c) S. A. Lipton, Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage, *Surv. Ophthalmol.* **48** (2003) S38–S46, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257\(03\)00008-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257(03)00008-0). d) J. Joubert, S. van Dyk, S. F. Malan, Fluorescent polycyclic ligands for nitric oxide synthase (NOS) inhibition, *Bioorg. Med. Chem.* **16** (2008) 8952–8958, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.049>. e) J. J. Rohde, M. A. Pliushchev, B. K. Sorensen, D. Wodka, Q. Shuai, J. Wang, S. Wang, K. Monzon, J. R. Patel, Q. Shuai, J. Dinges, M. Winn, M. Pliushchev, S. Fung, W. J. Chiou, L. Pan, X. Deng, L. E. Chovan, A. Ramaiya, R. F. Henry, D. F. Stolarik, H. M. Imade, K. C. Marsh, D. W. A. Beno, T. A. Fey, B. A. Droz, M. E. Brune, H. S. Camp, H. L. Sham, E. U. Frevert, P. B. Jacobson, J. T. Link, Discovery and metabolic stabilization of potent and selective 2-amino-N-(adamant-2-yl) acetamide 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 149–164, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm0609364>.
25. S. H. Havale, M. Pal, Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 1783–1802, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.061>.
26. H. He, P. Tran, H. Yin, H. Smith, Y. Batard, L. Wang, H. Einolf, H. Gu, J. B. Mangold, V. Fischer, D. Howard, Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans, *Drug Metab. Dispos.* **37** (2009) 536–544, doi: <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.108.023010>.

27. a) V. L. R. Rao, A. Dogan, K. G. Todd, K. K. Bowen, R. J. Dempsey, Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats, *Brain Res.* **911** (2001) 96–100, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02617-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02617-8). b) M. Furber, L. Alcaraz, J. E. Bent, A. Beyerbach, K. Bowers, M. Braddock, M. V. Caffrey, D. Cladingboel, J. Collington, D. K. Donald, M. Fagura, F. Ince, E. C. Kinchin, C. Laurent, M. Lawson, T. J. Luker, M. M. P. Mortimore, A. D. Pimm, R. J. Riley, N. Roberts, M. Robertson, J. Theaker, P. V. Thorne, R. Weaver, P. Webborn, P. Willis, Discovery of potent and selective adamantane-based small-molecule P2X₇ receptor antagonists/interleukin-1 β inhibitors, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5882–5885, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm700949w>. c) D. C. Broom, D. J. Matson, E. Bradshaw, M. E. Buck, R. Meade, S. Coombs, M. Matchett, K. K. Ford, W. Yu, J. Yuan, S. H. Sun, R. Ochoa, J. E. Krause, D. J. Wustrow, D. N. Cortright, Characterization of *N*-(adamantane-1-ylmethyl)-5-[(3*R*-aminopyrrolidin-1-yl)methyl]-2-chloro-benzamide, a P2X₇ antagonist in animal models of pain and inflammation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **327** (2008) 620–633, doi: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.141853>. d) D. W. Nelson, K. Sarris, D. M. Kalvin, M. T. Namovic, G. Grayson, D. L. Donnelly-Roberts, R. Harris, P. Honore, M. F. Jarvis, C. R. Faltynek, W. A. Carroll, Structure-activity relationship studies on *N*-aryl carbonylhydrazide P2X₇ antagonists, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 3030–3034, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm701516f>. e) M. A. Ilies, B. Masereel, S. Rolin, A. Scozzafava, G. Cămpeanu, V. Cămpeanu, C. T. Supuran, Carbonic anhydrase inhibitors: Aromatic and heterocyclic sulfonamides incorporating adamantyl moieties with strong anticonvulsant activity, *Biorg. Med. Chem.* **12** (2004) 2717–2726, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.03.008>. f) M. A. Abou-Gharbia, W. E. J. Childers, H. Fletcher, G. McGaughey, U. Patel, M. B. Webb, J. Yardley, T. Andree, C. Boast, R. J. J. Kucharik, K. Marquis, H. Morris, R. Scerni, J. A. Moyer, Synthesis and SAR of adantaserin: Novel adamantyl aryl- and heteroarylpiperazines with dual serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ activity as potential anxiolytic and antidepressant agents, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 5077–5094, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm9806704>.
28. a) A. Orzeszko, B. Kamińska, B. J. Starościak, Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives III, *Farmaco* **57** (2002) 619–624, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01199-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01199-0). b) B. Orzeszko, Z. Kazimierczuk, J. K. Maurin, A. E. Laudy, B. J. Starościak, J. Vilpo, L. Vilpo, J. Balzarini, A. Orzeszko, Novel adamantylated pyrimidines and their preliminary biological evaluations, *Farmaco* **59** (2004) 929–937, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farmac.2004.07.010>. c) A. A. Kadi, N. R. El-Brollasy, O. A. Al-Deeb, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam, Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 235–242, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.10.003>.
29. a) M. Protopopova, C. Hanrahan, B. Nikonenko, R. Samala, P. Chen, J. Gearhart, L. Einck, C. A. Nacy, Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines, *J. Antimicrob. Chemother.* **56** (2005) 968–974, doi: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki319>. b) L. Jia, P. E. Noker, L. Coward, G. S. Gorman, M. Protopopova, J. E. Tomaszewski, Interspecies pharmacokinetics and in vitro metabolism of SQ109, *Br. J. Pharmacol.* **147** (2006) 476–485, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706650>. c) O. K. Onajole, S. Sosibo, P. Govender, T. Govender, P. D. van Helden, G. E. M. Maguire, K. Mlinarić-Majerski, I. Wiid, H. G. Kruger, Novel linear diamine disubstituted polycyclic ‘cage’ derivatives as potential antimycobacterial candidates, *Chem. Biol. Drug. Des.* **78** (2011) 1022–1030, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01242.x>.
30. a) V. S. Georgiev, G. A. Bennett, L. A. Radov, D. K. Kamp, L. A. Trusso, Synthesis and biological activity of 2-adamantanone oxime carbamate derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **320** (1987) 465–470, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.19873200516>. b) S. Papakonstantinou-Garoufalias, N. Pouli, P. Marakos, A. Chytyroglou-Ladas, Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1*H*-1,2,4-triazole, *Farmaco* **57** (2002) 973–977 doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01227-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01227-2).
31. a) L. Altucci, M. D. Leibowitz, K. M. Ogilvie, A. R. d. Lera, H. Gronemeyer, RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease, *Nat. Rev. Drug Discov.* **6** (2007) 793–810, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2397>. b) S. Asada, Y. Choi, M. Uesugi, A gene-expression inhibitor that targets an α -helix-mediated protein interaction, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 4992–4993, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0292703>. c) K. Lee, J. H. Lee, S. K. Boovannahalli, Y. Jin, M. Lee, X. Jin, J. H. Kim, Y.-S. Hong, J. J. Lee, (Aryloxyacetyl amino)benzoic acid analogues: A new class of hypoxia-inducible factor-1 inhibitors, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 1675–1684, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm0610292>. d) F. C. Y. Chan, G. A. Potter, S. E. Barrie, B. P. Haynes, M. G. Rowland, J. Houghton, M. Jarman, 3- and 4-Pyridylalkyl adamantanecarboxylates: Inhibitors of human cytochrome P450_{17 α} (17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase). Potential nonsteroidal agents for the treatment of prostatic cancer, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 3319–3323, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm950749y>. e) J. K. Maurin, W. Lasek, A. Górska, T. Świtaj, A. B. Jakubowska, Z. Kazimierczuk, Adamantylsulfanyl- and *N*-adamantylcarboxamido-derivatives of heterocycles and phenoles: Synthesis, crystal structure, tumor necrosis factor- α production-enhancing properties, and theoretical considerations, *Chem. Biodivers.* **1** (2004) 1498–1512, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.200490110>.
32. a) A. Ferle-Vidović, M. Kaštelan, D. Petrović, L. Šuman, M. Kaselj, D. Škare, K. Mlinarić-Majerski, Synthesis and biological activity of phencyclidine and its adamantylamine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **28** (1993) 243–250, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0223-5234\(93\)90140-A](http://dx.doi.org/10.1016/0223-5234(93)90140-A). b) Š. Horvat, K. Mlinarić-Majerski, Lj. Glavaš-Obrovac, A. Jakas, J. Veljković, S. Marcz, G. Kragol, M. Roščić, M. Matković, A. Milostić-Srb, Tumor-cell-targeted methionine-enkephalin analogues containing unnatural amino acids: Design, synthesis, and in vitro antitumor activity, *J. Med. Chem.* **49** (2006) 3136–3142, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm051026+>. c) M. Roščić, V. Sabljčić, K. Mlinarić-Majerski, Š. Horvat, In vitro enzymatic stabilities of methionine-enkephalin analogues containing an adamantane-type amino acid, *Croat. Chem. Acta* **81** (2008) 637–640. d) M. Gredičak, F. Supek, M. Kralj, Z. Majer, M. Hollósi, T. Šmuc, K. Mlinarić-Majerski, Š. Horvat, Computational structure-activity study directs synthesis of novel antitumor enkephalin analogs, *Amino Acids* **38** (2010) 1185–1191, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-009-0329-5>. e) N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, K. Mlinarić-Majerski, L. Uzelac, M. Kralj, P. Wan, Sterically congested quinone methides in photodehydration reactions of 4-hydroxybiphenyl derivatives and investigation of their antiproliferative activity, *Photochem. Photobiol. Sci.* **10** (2011) 1910–1925, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/c1pp05182b>. f) F. Supek, T. Šumanovac Ramljak, M. Marjanović, M. Buljubašić, G. Kragol, N. Ilić, T. Šmuc, D. Zahradka, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns, *Eur. J. Med. Chem.* **46** (2011) 3444–3454, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.009>. g) M. Horvat, L. Uzelac, M. Marjanović, N. Cindro, O. Franković, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj,

- N. Basarić*, Evaluation of antiproliferative effect of *N*-(alkyladamantyl)phthalimides in vitro, *Chem. Biol. Drug Des.* **79** (2012) 497–506, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01305.x>. h) *N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, L. Uzelac, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, P. Wan*, Zwitterionic biphenyl quinone methides in photodehydration reactions of 3-hydroxybiphenyl derivatives: Laser flash photolysis and antiproliferation study, *Photochem. Photobiol. Sci.* **11** (2012) 381–396, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/c1pp05338h>. i) *J. Veljković, L. Uzelac, K. Molčanov, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, P. Wan, N. Basarić*, Sterically congested adamantyl-naphthalene quinone methides, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 4596–4610, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo3002479>. j) *N. Basarić, M. Sohora, N. Cindro, K. Mlinarić-Majerski, E. De Clercq, J. Balzarini*, Antiproliferative and Antiviral Activity of Three Libraries of Adamantane Derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **347** (2014) 334–340, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201300345>.
33. *B. P. Orner, A. D. Hamilton*, The guanidinium group in molecular recognition: Design and synthetic approaches, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **41** (2001) 141–147, doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014433715641>.
34. *L. Peterlin-Mašič, D. Kikelj*, Arginine mimetics, *Tetrahedron* **57** (2001) 7073–7105, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00507-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00507-5).
35. *A. Pantos, I. Tsogas, C. M. Paleos*, Guanidinium group: A versatile moiety inducing transport and multicompartimentalization in complementary membranes, *Biochim. Biophys. Acta* **1778** (2008) 811–823, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmem.2007.12.003>.
36. a) *S. Ekelund, P. Nygren, R. Larsson*, Guanidino-containing drugs in cancer chemotherapy: Biochemical and clinical pharmacology, *Biochem. Pharmacol.* **61** (2001) 1183–1193, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(01\)00570-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(01)00570-6). b) *K. Ohara, M. Smietana, A. Restouin, S. Mollard, J.-P. Borg, Y. Collette, J.-J. Vasseur*, Amine-guanidine switch: A promising approach to improve DNA binding and antiproliferative activities, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 6465–6475, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm701207m>.
37. *S. C. Mauldin, W. J. Hornback, J. E. Munroe*, Synthesis of pentenoic acid analogs as potential anti-influenza agents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (2001) 1554–1558, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b101702k>.
38. a) *B. Masereel, L. Pochet, D. Laeckmann*, An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger, *Eur. J. Med. Chem.* **38** (2003) 547–554, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234\(03\)00100-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(03)00100-4). b) *S. Lee, H. Lee, K. Y. Yi, B. H. Lee, S. E. Yoo, K. Lee, N. S. Cho*, 4-Substituted (benzo[b]thiophene-2-carbonyl)guanidines as novel Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 (NHE-1) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 2998–3001, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.046>. c) *S. Lee, T. Kim, B. H. Lee, S. E. Yoo, K. Lee, K. Y. Yi*, 3-Substituted-(5-aryl-furan-2-ylcarbonyl)guanidines as NHE-1 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (2007) 1291–1295, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.012>.
39. a) *R. K. Arafa, M. A. Ismail, M. Munde, W. D. Wilson, T. Wenzler, R. Brun, D. W. Boykin*, Novel linear triaryl guanidines, *N*-substituted guanidines and potential prodrugs as antiprotozoal agents, *Eur. J. Med. Chem.* **43** (2008) 2901–2908, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.008>. b) *B. Nguyen, J. Stanek, W. D. Wilson*, Binding-linked protonation of a DNA minor-groove agent, *Biophys. J.* **90** (2006) 1319–1328, doi: <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.105.071381>. c) *M. Berg, P. Van der Veken, J. Joossens, V. Muthusamy, M. Breugelmans, C. X. Moss, J. Rudolf, P. Cos, G. H. Coombs, L. Maes, A. Haemers, J. C. Mottram, K. Augustyns*, Design and evaluation of *Trypanosoma brucei* metacaspase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2010) 2001–2006, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.099>.
40. *B. R. Babu, O. W. Griffith*, Design of isoform-selective inhibitors of nitric oxide synthase, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2** (1998) 491–500, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1367-5931\(98\)80125-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1367-5931(98)80125-7).
41. a) *P. J. Thornalley, A. Yurek-George, O. K. Argirov*, Kinetics and mechanism of the reaction of aminoguanidine with the α -oxoaldehydes glyoxal, methylglyoxal, and 3-deoxyglucosone under physiological conditions, *Biochem. Pharmacol.* **60** (2000) 55–65, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00287-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00287-2). b) *I. Mišur, Z. Turk*, Substituted guanidine compounds as inhibitors of nonenzymatic glycation in vitro, *Croat. Chem. Acta* **74** (2001) 455–465. c) *P. J. Thornalley*, Use of aminoguanidine (pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts, *Arch. Biochem. Biophys.* **419** (2003) 31–40, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2003.08.013>.
42. *M. Bianchi, P. Ulrich, O. Bloom, M. Meistrell III, G. A. Zimmerman, H. Schmidtmayerova, M. Bukrinsky, T. Donnelly, R. Bucala, B. Sherry, K. R. Manogue, A. J. Tortolani, A. Cerami, K. J. Tracey*, An inhibitor of macrophage arginine transport and nitric oxide production (CNI-1493) prevents acute inflammation and endotoxin lethality, *Mol. Med.* **1** (1995) 254–266.
43. *M. Bianchi, O. Bloom, T. Raabe, P. S. Cohen, J. Chesney, B. Sherry, H. Schmidtmayerova, T. Calandra, X. Zhang, M. Bukrinsky, P. Ulrich, A. Cerami, K. J. Tracey*, Suppression of proinflammatory cytokines in monocytes by a tetravalent guanylhydrazone, *J. Exp. Med.* **183** (1996) 927–936, doi: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.183.3.927>.
44. *I. Hauber, D. Bevec, J. Heukeshoven, F. Krätzer, F. Horn, A. Choidas, T. Harrer, J. Hauber*, Identification of cellular deoxyhypusine synthase as a novel target for antiretroviral therapy, *J. Clin. Invest.* **115** (2005) 76–85, doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200521949>.
45. *S. Specht, S. R. Sarite, I. Hauber, J. Hauber, U. F. Gorbig, C. Meier, D. Bevec, A. Hoerauf, A. Kaiser*, The guanylhydrazone CNI-1493: An inhibitor with dual activity against malaria-inhibition of host cell pro-inflammatory cytokine release and parasitic deoxyhypusine synthase, *Parasitol. Res.* **102** (2008) 1177–1184, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-008-0891-x>.
46. a) *A. Andreani, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, M. Recanatini, V. Garaliene*, Potential antitumor agents, part 29: Synthesis and potential coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones, *Bioorg. Med. Chem.* **8** (2000) 2359–2366, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00165-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00165-6). b) *H. Z. Zhang, C. Crogan-Grundy, C. May, J. Drewe, B. Tseng, S. X. Cai*, Discovery and structure–activity relationships of (2-(arylothio)-benzylideneamino) guanidines as a novel series of potent apoptosis inducers, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 2852–2858, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.029>. c) *A. Andreani, M. Granaola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, D. Lannigan, J. Smith, D. Scudiero, S. Kondapaka, R. H. Shoemaker*, Imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones as RSK2 inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* **46** (2011) 4311–4323, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.001>. d) *Y. Qian, H. J. Zhang, P. C. Lv, H. L. Zhu*, Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of guanidine derivatives as novel antitubulin agents, *Bioorg. Med. Chem.* **18** (2010) 8218–8225, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2010.10.008>. e) *G. T. Lountos, A. G. Jobson, J. E. Tropea, C. R. Self, G. Zhang, Y. Pommier, R. H. Shoemaker, D. S. Waugh*, Structural characterization of inhibitor complexes with checkpoint kinase 2 (Chk2), a drug target for cancer therapy, *J. Struct. Biol.* **176** (2011) 292–301, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2011.09.008>. f) *A. G.*

- Jobson, J. H. Cardellina, 2nd, D. Scudiero, S. Kondapaka, H. Zhang, H. Kim, R. Shoemaker, Y. Pommier, Identification of a bis-guanylhydrazone [4,4'-diacetyldiphenylurea-bis(guanylhydrazone); NSC 109555] as a novel chemotype for inhibition of Chk2 kinase, *Mol. Pharmacol.* **72** (2007) 876–884, doi: <http://dx.doi.org/10.1124/mol.107.035832>.
47. a) A. K. Gadad, C. S. Mahajanshetti, S. Nimbalkar, A. Rajchurkar, Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **35** (2000) 853–857, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)00166-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(00)00166-5). b) K. Khownum, S. J. Wood, K. A. Miller, R. Balakrishna, T. B. Nguyen, M. R. Kimbrell, G. I. Georg, S. A. David, Novel endotoxin-sequestering compounds with terephthalaldehyde-bis-guanylhydrazone scaffolds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006) 1305–1308, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.059>.
48. R. Bairwa, M. Kakwani, N. R. Tawari, J. Lalchandani, M. K. Ray, M. G. Rajan, M. S. Degani, Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhydrazones as potential antitubercular agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2010) 1623–1625, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.031>.
49. S. Sperl, U. Jacob, N. A. d. Prada, J. Stürzebecher, O. G. Wilhelm, W. Bode, V. Magdolen, R. Huber, L. Moroder, (4-Aminomethyl)phenylguanidine derivatives as nonpeptidic highly selective inhibitors of human urokinase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97** (2000) 5113–5118, doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.10.5113>.
50. A. Nayyar, S. R. Patel, M. Shaikh, E. Coutinho, R. Jain, Synthesis, anti-tuberculosis activity and 3D-QSAR study of amino acid conjugates of 4-(adamantan-1-yl) group containing quinolines, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 2017–2029, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.004>.
51. A. Nefzi, J. Appel, S. Arutyunyan, R. A. Houghten, Parallel synthesis of chiral pentaamines and pyrrolidine containing bis-heterocyclic libraries. Multiple scaffolds with multiple building blocks: A double diversity for the identification of new antitubercular compounds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19** (2009) 5169–5175, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.010>.
52. H. W. Geluk, J. Schut, J. L. M. A. Schlatmann, Synthesis and antiviral properties of 1-adamantylguanidine. A modified method for preparing tert-alkylguanidines, *J. Med. Chem.* **12** (1969) 712–715, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm00304a045>.
53. H. M. Eisa, A. S. Tantawy, M. M. El-Kerdawy, Synthesis of certain 2-aminoadamantane derivatives as potential antimicrobial agents, *Arch. Pharmacol. Res.* **13** (1990) 74–77, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02857838>.
54. M. W. Scherz, M. Fialeix, J. B. Fischer, N. L. Reddy, A. C. Servier, M. S. Sonders, B. C. Tester, E. Weber, S. T. Wong, J. F. W. Keana, Synthesis and structure-activity relationships of *N,N'*-di-*o*-tolylguanidine analogues, high-affinity ligands for the haloperidol-sensitive σ receptor, *J. Med. Chem.* **33** (1990) 2421–2429, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm00171a016>.
55. M. Wijtmans, D. Verzijl, S. Bergmans, M. Lai, L. Bosch, M. J. Smit, I. J. de Esch, R. Leurs, CXCR3 antagonists: Quaternary ammonium salts equipped with biphenyl and polycycloaliphatic-anchors, *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 3384–3393, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2011.04.035>.
56. a) S. C. Perricone, S. J. Humphrey, L. L. Skaletzky, B. E. Graham, R. A. Zandt, G. R. Zins, Synthesis and diuretic activity of alkyl- and arylguanidine analogs of *N,N'*-dicyclohexyl-4-morpholinecarboxamide in rats and dogs, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 3693–3700, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm00048a005>. b) T. Tomoda, T. Yunoki, S. Naito, Y. Ito, N. Teramoto, Multiple actions of U-37883A, an ATP-sensitive K^+ channel blocker, on membrane currents in pig urethra, *Eur. J. Pharmacol.* **524** (2005) 1–10, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.048>. c) N. Teramoto, Pharmacological profile of U-37883A, a channel blocker of smooth muscle-type ATP-sensitive K^+ channels, *Cardiovasc. Drug Rev.* **24** (2006) 25–32, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00025.x>.
57. T. Nishimura, H. Toku, H. Fukuyasu, M. Kawakami, Y. Kazuno, Y. Sekizawa, Synthesis and anti-influenza virus activity of *N*-(1-adamantyl)amidinohydrazones, *Kitasato Arch. Exp. Med.* **52** (1979) 15–21.
58. I. Papanastasiou, A. Tsoinis, N. Kolocouris, S. R. Prathalingam, J. M. Kelly, Design, synthesis, and trypanocidal activity of new aminoadamantane derivatives, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 1496–1500, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm7014292>.
59. I. Papanastasiou, A. Tsoinis, G. Zoidis, N. Kolocouris, S. R. Prathalingam, J. M. Kelly, Design and synthesis of *Trypanosoma brucei* active 1-alkyloxy and 1-benzyloxyadamantano 2-guanylhydrazones, *ChemMedChem* **4** (2009) 1059–1062, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cmcd.200900019>.
60. P. Camps, M. D. Duque, S. Vazquez, L. Naesens, E. De Clercq, F. X. Sureda, M. Lopez-Querol, A. Camins, M. Pallas, S. R. Prathalingam, J. M. Kelly, V. Romero, D. Ivorra, D. Cortes, Synthesis and pharmacological evaluation of several ring-contracted amantadine analogs, *Bioorg. Med. Chem.* **16** (2008) 9925–9936, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.028>.
61. D. K. Wilkes, A. de Vries, D. W. Oliver, S. F. Malan, Nitric oxide synthase inhibition by pentacycloundecane conjugates of aminoguanidine and tryptamine, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **342** (2009) 73–79, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.200800198>.
62. a) M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, T. Hrenar, S. Tomić, I. Primožič, Adamantane-substituted guanylhydrazones: novel inhibitors of butyrylcholinesterase, *Bioorg. Chem.* **41–42** (2012) 28–34, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2012.01.004>. b) M. Šekutor, Z. Glasovac, K. Mlinarić-Majerski, Neighboring effect in fragmentation pathways of cage guanylhydrazones in the gas phase, *J. Phys. Chem. A* **117** (2013) 2242–2252, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jp311049f>.
63. M. Šekutor, Adamantanski spojevi s gvanidinskom podjedinicom: sinteza, karakterizacija i primjena, doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2013.
64. a) E. Giacobini, Selective inhibitors of butyrylcholinesterase. A valid alternative for therapy of Alzheimer's disease?, *Drugs Aging* **18** (2001) 891–898, doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200118120-00001>. b) E. Giacobini, Cholinesterases: New roles in brain function and in Alzheimer's disease, *Neurochem. Res.* **28** (2003) 515–522, doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022869222652>.
65. P. Taylor, Z. Radić, The cholinesterases: From genes to proteins, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **34** (1994) 281–320, doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pa.34.040194.001433>.

SUMMARY

Bioactive Molecules – Polycyclic Guanidine Derivatives

*Marina Šekutor and Kata Mlinarić-Majerski**

Biological activity of different adamantane derivatives and their application has been described in various reviews. Similarly, many reviews deal with biological activity and application of guanidine compounds. However, up to now no review has been made concerning the guanidine derivatives of adamantane and other polycycles, compounds which incorporate both of these moieties in the same molecule. Therefore, a literature survey of polycyclic guanidine derivatives is here provided and their application as potential pharmacophores stressed.

Keywords

Adamantane, polycycles, guanidine, bioactive compounds, pharmacophores

*Department of Organic Chemistry
and Biochemistry
Ruđer Bošković Institute
Bijenička cesta 54, P. O. Box 180
10 000 Zagreb
Croatia*

*Review
Received January 22, 2014
Accepted March 20, 2014*