

BIOLOŠKI AKTIVNI DERIVATI ADAMANTANA

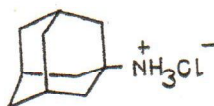
Z. MAJERSKI, D. ŠKARE,* J. JANJATOVIĆ, Z. HAMERŠAK
i B. VINKOVIĆ

Institut »Ruđer Bošković« u Zagrebu

(Primitljeno 2. XI 1976.)

Derivati adamantana prekrivaju vrlo široko područje biološke aktivnosti. U ovom prikazu obrađeni su karakteristični primjeri: virustatici i antiparkinsonici, antibiotici, citostatici, hipoglikemici, antiaritmici i antihipertonicni, sedativi i antidepresanti, imunosupresivni agensi i spazmolitici. Veća biološka aktivnost derivata adamantana u odnosu na poznate lijekove posljedica je veće otpornosti prema metaboličkoj razgradnji, veće lipofilnosti i brzog transporta kroz membrane stanica.

Otkriće antivirusne aktivnosti 1-aminoadamantan hidroklorida (1)
1964. godine (1) potaklo je intenzivno ispitivanje biološke aktivnosti drugih derivata adamantana i pripremu novih biološki aktivnih adamantan-



1

skih spojeva. Ubrzo je otkriveno da je djelotvornost mnogih poznatih lijekova značajno povećana uvođenjem adamantanske jezgre. Brojni derivati adamantana pokazuju biološku aktivnost kao antibiotici (2, 3),

* Tehnička vojna akademija KoV JNA, Zagreb

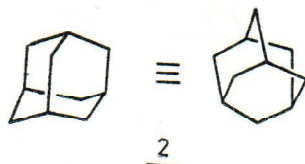
virustatici (4—8), antiparkinsonici (9), citostatici (10—12), anabolici (13—15), hipoglikemički agensi (16) i antiaritmici (17). Povećana biološka aktivnost derivata adamantana u odnosu na poznate lijekove posljedica je njihova većeg afiniteta prema lipofilnim dijelovima proteinskih molekula i bržeg transporta kroz membrane stanica, što se tumači lipofilnim karakterom i kompaktnošću adamantanske jezgre (18).^{*} Antivirusno djelovanje 1-aminoadamantan hidroklorida (1) objašnjeno je njegovom interakcijom s lipofilnim područjima virusa, što otežava prodiranje virusa u stanicu (1). Alkil-supstituirani derivati adamantana u većini su slučajeva manje aktivni od nesupstituiranih derivata što upućuje na to da biološka aktivnost ovisi i o steričkom faktoru (25). Povećana lipofilnost ubrzava transport molekule kroz membrane, ali ne mora nužno povećati i biološku aktivnost.

Adamantanski spojevi neobično su otporni prema metabolitičkoj razgradnji, što produžava djelovanje lijeka u organizmu. Veća otpornost derivata adamantana prema metabolitičkoj razgradnji uzrokovana je blokiranjem uobičajenih putova enzimatske razgradnje adamantanskom jezgrom (26). Adamantan je neprirodni biološki supstrat, vrlo teško enolizira i sterički otežava metabolitičku razgradnju.

VIRUSTATICI I ANTIPARKINSONICI

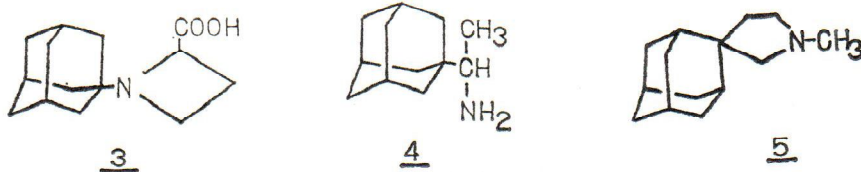
Mnogi amino-derivati adamantana pokazuju antivirusnu aktivnost. 1-Aminoadamantan hidroklorid (1) inhibira djelovanje virusa influence A, A₁, A₂ i C, te virusa rubeole (27), Eschova (10) i Rousova (10, 11) sarkoma i parainfluence (28). Pod imenom Amantadin, Symmetrel i dr. upotrebljava se i kao lijek protiv Parkinsonove bolesti (9). Kao antiparkinsonik primjenjuje se i Carmantadin (29) [1-(adamantil-1)-azetidn-2-kar-

^{*} Adamantan (2) je C₁₀H₁₆, triciklički ugljikovodik jedinstvene strukture. Sastoji se od tri cikloheksanska prstena u konformaciji sedla i ima strukturu kristalne rešetke dijamanta (19). Ovakva struktura je kruta, pa ipak gotovo bez napetosti (20). Adamantan se danas industrijski dobiva izomerizacijom



tetrahidrodiciklopentadiena u prisutnosti Lewisovih kiselina (21, 22). Bromiranjem adamantanske jezgre nastaje 1-bromadamantan (23, 24), koji je polazna sirovina za pripravu gotovo svih biološki aktivnih derivata adamantana.

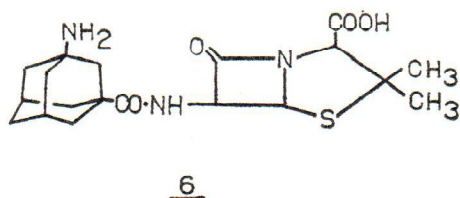
boksilna kiselina] (3). Rimantadin [α -metil-1-adamantanmetilamin] (4) aktivniji je od Symmetrela prema virusu influence A₂ i virusu rubeole, a neaktivan je prema virusima influence tipa B. Djeluje također na vi-



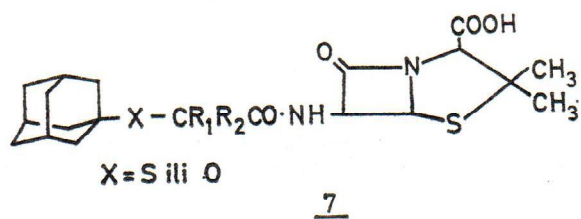
ruse koji su postali rezistentni prema Symmetrelu (30—32). N-Metiladamantanspiro-3-pirolidin (5) pokazuje oko tri puta veću antivirusnu aktivnost od Symmetrela i ima širi spektar djelovanja (33).

ANTIBIOTICI

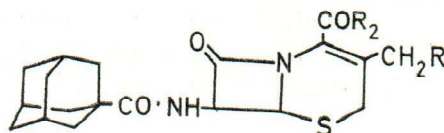
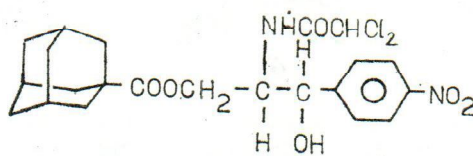
Amantocilin (6) pokazuje značajnu antibiotsku aktivnost prema stafilocokima (34). α -(1-adamantiltio)alkilpenicilini (2, X = S), a osobito



α -(1-adamantiloksi)alkilpenicilini (7, X = O) aktivni su prema sojevima bakterija koji su rezistentni prema penicilinu G (2).

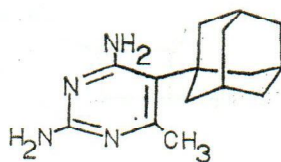


α -Supstituirani 1-adamantimetilpenicilini otporni su prema penicilinazi i pokazuju osobitu aktivnost prema pneumokokima, streptokokima i stafilocokima (3, 35). Adamantanski derivati cefalosporina (8) i kloramfenikol-1-adamantoat (9) patentirani su kao vrlo djelotvorni antibiotici širokog spektra (36, 37).

89

CITOSTATICI

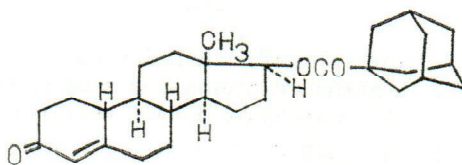
1-Adamantil derivati C-supstituiranih diaminopirimidina važni su potencijalni citostatici (12). Tako je npr. 2,4-diamino-5-(1-adamantil)-6-metilpirimidin (10) oko trideset puta aktivniji inhibitor rasta stanica ade-

10

nokarcinoma u miša u odnosu na methotrexat. Aktivnost 10 tumači se lakoćom kojom adamantanski derivati prodiru do aktivnih mjesta stanice (12).

ANABOLICI

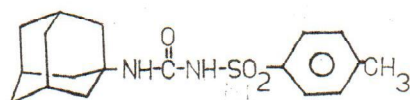
Esteri 1-adamantilkarboksilne kiseline i testosterona pokazuju značajnu anaboličku aktivnost. Bolmantalat (19-nortestosteron-(1-adamantilkarboksilat)] (11), testosteron-17 β -1'-adamantilkarboksilat i 4-klortesto-

11

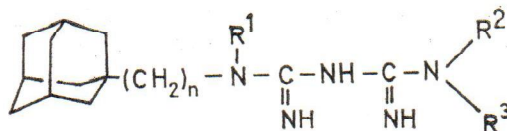
steron-17 β -1'-adamantilkarboksilat pokazuju veliki omjer miotropske/androgene aktivnosti i značajnu antiestrogenu aktivnost (13—15). U usporedbi s drugim esterima adamantoati pokazuju veći anabolički efekt i smanjeni androgeni efekt.

HIPOGLIKEMICI

Derivati N-arilsulfonyl-N'-adamantilureje patentirani su kao hipoglikemički agensi. N-p-Toluensulfonyl-N'-1-adamantilurea (12) petnaest je puta aktivnija od tolbutamida (N-p-toluensulfonyl-N'-n-butilurea) i najbolji je hipoglikemički agens ovoga tipa (16). Bigvanidinski derivati adamantana tipa 13 također pokazuju hipoglikemičku aktivnost (38).



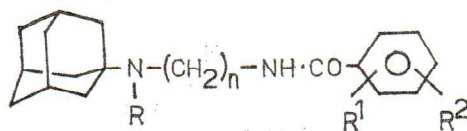
12



13

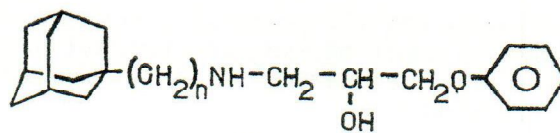
ANTIARITMICI I ANTIHIPERTONICI

Brojni derivati adamantana opće formule 14 patentirani su kao anti-



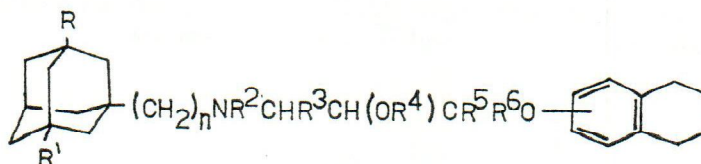
14

aritmički agensi. N-(Adamantilaminoalkil)benzamid 14, R = C₂H₅, n = 2, R¹ = H, R² = p-NH₂ pet puta je aktivniji od prokainamida, a jedan i pol puta je manje toksičan (17). Značajnu antiaritmičku aktivnost uz istodobno antihipertoničko djelovanje pokazuju spojevi tipa 15 (39).



15

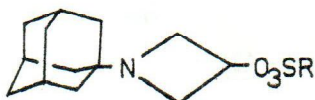
Neki derivati izokinolina koji sadržavaju adamantansku jezgru u molekuli uzrokuju smanjenje krvnog tlaka i količine šećera u krvi (40). Spojevi opće formule 16 pokazuju značajno antihipertoničko, antivirusno i antifibrinogeno djelovanje (41).



16

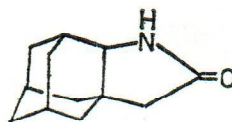
SEDATIVI I ANTIDEPRESANTI

Izrazita sedativna svojstva pokazuju sulfonati N-adamantil-3-azetidina 17 ($R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) (42), kao i spojevi u kojima je adamantanska jezgra kondenzirana s heterocikličkom, kao npr. 18 [adamantano(2,1-b)tetrahidropirol-2-on] (43). Od brojnih derivata adamantana,

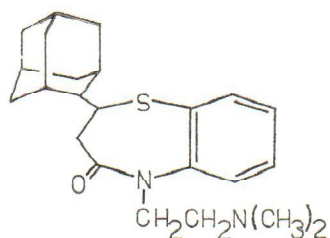


17

koji pokazuju antidepresivnu aktivnost vrijedno je spomenuti 19 [5-(2-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-2-(2-adamantil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on], koji pokazuje oko jedan i pol puta veću antidepresivnu aktivnost od osnovnog spoja (u kojem je fenil umjesto adamantila) (44).



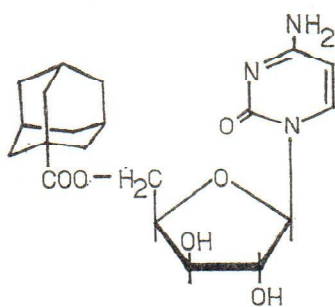
18



19

IMUNOSUPRESIVNI AGENSI

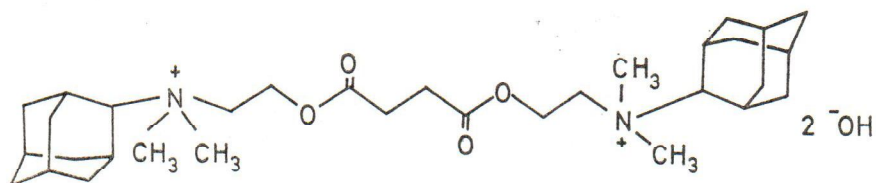
Ester citarabina s adamantilkarboksilnom kiselinom 20 pokazuju znatno veću imunosupresivnu aktivnost od samog citarabina (45).



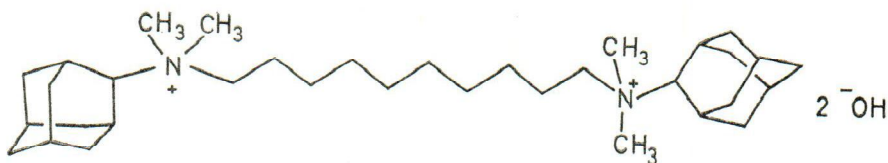
20

SPAZMOLITICI

Kvarтерна amonijeva baza 21 patentirana je kao djelotvoran spazmolitik, a sličnu aktivnost pokazuje i dekameten-bis[-N-(2-adamantil)dimetilamonijumhidroksid] (22) («Dekadonium») (46).



21



22

Osim navedenih farmakološki aktivnih adamantanskih spojeva brojni derivati adamantana poznati su i kao koleretici (47), antikataleptici (48), hipnotici (49), antimalarici (50), tuberkulostatici (51) i fungistatici (52).

Derivati adamantana prekrivaju vrlo široko područje biološke aktivnosti. Ovaj prikaz obuhvaća samo karakteristične primjere. Kako se gotovo svakodnevno pojavljuju novi patenti i radovi iz ovog područja, broj biološki aktivnih derivata adamantana raste geometrijskom progresijom.

Literatura

1. Davies, W. L., Grunert, R. R., Haff, R. F., McGahen, J. W., Newmayer, E. M., Paulshock, M., Watts, J. C., Wood, T. R., Hermann, E. C., Hoffmann, C. E.: Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine), *Science*, **144** (1964) 862.
2. Geigy, J. R., A. G.: α -(Adamant-1-ylthio) alkylpenicillins, Belg. Pat., 629.371 (1963), [Chem. Abstr., **60** (1964) 9284b].
3. Hermann, E. C., Snyder, J. A.: Preparation of α -substituted-1-adamantylmethylpenicillins, U. S. Pat. 3,284.445 (1966), [Chem. Abstr. **66** (1967) 28760j].
4. Hornick, R. B., Togo, Y., Mahler, S., Jezzoni, D.: Evaluation of Amantadine Hydrochloride in the Treatment of A₂ Influenzal Disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **173** (1970) Art. 1, 10.
5. Galbraith, A. W., Oxford, J. S., Schild, G. C., Watson, G. I.: Protective Effect of Aminoadamantane on Influenza A₂ Infections in the Family Environment, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **173** (1970) Art. 1, 29.
6. Smorodintsev, A. A., Karpuchin, G. I., Zlydnikov, D. M., Malysheva, A. M., Shvetsova, E. G., Burov, S. A., Chramtsova, L. M., Romanov, Y. A., Taros, L. Y., Ivannikov, Y. G., Novoselov, S. D.: The Prospect of Amantadine for Prevention of Influenza A₂ in Humans (Effectiveness of Adamantadine during Influenza A₂ Hong Kong Epidemics in January-February, 1969 in Leningrad, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **173** (1970) Art. 1, 44.
7. Peckinpugh, R. O., Askin, F. B., Pierce, W. E., Edwards, E. A., Johnson, D. P., Jackson, G. G.: Field Studies with Adamantadine: Acceptability and Protection, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **173** (1970) Art. 1, 62.
8. Likar, M.: Effectiveness of Amantadine in Protecting Vaccinated Volunteers from an Attenuated Strain of Influenza A₂/Hong Kong Virus, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **173** (1970) Art. 1, 108.
9. Negwer, M.: Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms, Akademie-Verlag, Berlin, (1971) 207.

10. Wallbank, A. M., Matter, R. E., Klinikowski N. G.: 1-Adamantanamine-HCl-Inhibition of Rous and Esch Sarcoma Viruses in Cell Culture, *Science*, 152 (1966) 1760.
11. Oker-Blom, N., Andersen, L.: Effect of 1-Adamantanamine on Rous Sarcoma Virus in vitro and in vivo, *Eur. J. Cancer*, 2 (1966) 9.
12. Ho, Y. K., Hakala, M. T., Zakrzewski, S. F.: 5-(1-Adamantyl) pyrimidines as Inhibitors of Folate Metabolism, *Cancer Research*, 32 (1972) 1023.
13. Rapala, R. T., Kraay, R. J., Gerzon, K.: The Adamantyl Group in Medicinal Agents. II. Anabolic Steroid 17 β -Adamantoates, *J. Med. Chem.*, 8 (1965) 580.
14. Rapala, R. T., (Eli Lilly Comp.): Testosterone Esters, Belg. Pat. 666.469 (1966), (Chem. Abstr., 65 (1966) 5506).
15. Negwer, M.: *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, Akademie-Verlag Berlin, (1971) 774.
16. Gerzon, K., (Eli Lilly Comp.): N-(Substituted)-phenylsulfonyl-N'-1-adamantylureas, U. S. Pat. 3,096,372 (1963), (Chem. Abstr., 59 (1963) 13893f).
17. Narayanan, V. L., Sweeney, F. J.: Synthesis and Antiarrhythmic Activity of Some N-(Adamantylaminoalkyl)-benzamides, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 443.
18. Wisnok, J. S.: Medicinal Properties of Adamantane Derivatives, *J. Chem. Educ.*, 50 (1973) 780.
19. Fort, R. C. Jr., Schleyer, P. v. R.: Adamantan: Consequences of the Diamondoid Structure, *Chem. Revs.*, 64 (1964) 277.
20. Schleyer, P. v. R., Williams, J. E., Blanchard, K. R.: The Evaluation of Strain in Hydrocarbons. The Strain in Adamantane and Its Origin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92 (1970) 2377.
21. Schleyer P. v. R.: A Simple Preparation of Adamantane, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 3292.
22. Schleyer, P. v. R., Donaldson M. M.: The Relative Stability of Bridged Hydrocarbons. II *endo*- and *exo*-Trimethylenenorborane. The Formation of Adamantane, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 4645.
23. Stetter, H., Schwarz, M., Hirschorn, A.: Monofunktionelle Adamantan - Derivate, *Ber.*, 92 (1959) 1629.
24. Osawa E.: Bromination of Adamantane and Bicyclo-(2.2.2)Octane with Liquid Bromine, *Tetrahedron Letters*, (1974) 115.
25. Aldrich, P. E., Hermann, E. C., Meier, W. E., Paulshock, M., Prichard, W. W., Snyder, J. A., Watts, J. C.: Antiviral Agents. 2. Structure-Activity Relationships of Compounds Related to 1-Adamantanamine, *J. Med. Chem.*, 14 (1971) 535.
26. Fletcher, R. D., Hirschfield, J. E., Forbes, M.: A Common Mode of Antiviral Action for Ammonium Ions and Various Amines, *Nature (London)*, 207 (1965) 664.
27. Maassab, H. F., Cochran, K. W.: Rubella Virus: Inhibition in vitro by Amantadine Hydrochloride, *Science*, 145 (1964) 1443.
28. Grunert, R. R., McGahen, J. W., Davies, W. L.: The in Vivo Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine) I. Prophylactic and Therapeutic Activity against Influenza Viruses, *Virology*, 26 (1965) 262.
29. Sch 15427 (Schering Corp.), Index nominum 1975/76 (Centre Scientifique de la Societe Suisse de Pharmacie), Zurich 1975.
30. Tsunoda, A., Maassab, H. F., Cochran, K. W., Eveland, W. C.: Antiviral Activity of α -methyl-1-adamantanemethylamine hydrochloride, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (1965) 553.
31. Oxford, J. S., Schild, G. S.: Inhibition of the Growth of Influenza and Rubella Viruses by Amines and Ammonium Salts, *Brit. J. Exp. Pathol.*, 48 (1967) 235.

32. *E. I. du Pont de Nemours et Co.*: Adamantane or Tricyclo-(4.3.1.^{3,8})undecane Derivatives, Neth. Appl. 6,408.505 (1964), [Chem. Abstr., 63 (1965) 516b].
33. *Lundahi, K., Schut, J., Schlatmann, J. L. M. A., Paerels, G. B., Peters, A.*: Synthesis and Antiviral Activities of Adamantane Spiro Compounds. 1. Adamantane and Analogous Spiro-3-pyrrolidines, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 129.
34. *Wiedenhoffer, Z., Hala, S.*: Progress in the Chemistry of Adamantane, Scientific Papers of the Institute of Chemical Tehnology, Prague D 22 (1971) 74.
35. *Hermann, E. C., Snyder, J. A.*: α -Amino-1-adamantylmethylpenicillins, U. S. Pat 3,325.478 (1967), [Chem. Abstr., 67 (1967) 90798b].
36. *Eli Lilly and Co.*: Cephalosporin Compounds, Brit. Pat., 986.209 (1965), [Chem. Abstr., 63 (1965) 615b].
37. *Just, H., Hartnoth, F., Boehm, W.*: Preparation of Pure Chloramphenicol 1-Adamantanecarboxylate, Ger. (East.) Pat. 95.240 (1973), [Chem. Abstr., 80 (1974) 14755p].
38. *Bernstein, J., Pribyl, E. J.*: Adamantylbiguanides, U. S. Pat., 3,270.036 (1966), [Chem. Abstr., 66 (1967) 2280y].
39. *Narayanan, V. L., Bernstein, J.*: 1-(Aminoalkyl) adamantanes for 1-(2-hydroxy-3-phenoxypropylaminoalkyl)adamantanes, Ger. Pat., 2,136.702 (1972), [Chem. Abstr., 76 (1972) 112796q].
40. *Kutter, E., Griss, G., Grell, W., Kleemann, M.*: Pharmacological Isoquinoline Derivatives, Ger. Pat., 1,919.570 (1970), [Chem. Abstr., 74 (1971) 227111n].
41. *Narayanan, V. L., Bernstein, J.*: Pharmacologically Active Adamantylalkylamino- and Adamantylaminotetrahydronaphthoxypropanols, and Their Acid Additions Salts, Ger. Pat., 2,113.796 (1971), [Chem. Abstr., 76 (1972) 72122h].
42. *Okutani, T.*: Sedative Sulfonic Acid Esters of N-Substituted 3-Azetidinols, Brit. Pat., 1,264.253 (1972), [Chem. Abstr., 76 (1972) 126761m].
43. *Chakrabarti, J.*: Adamantane Derivatives as Central Nervous System Depressants, Brit. Pat., 1,265.794 (1972), [Chem. Abstr., 76 (1972) 140502j].
44. *Narayanan, V. L.*: Adamantyl Analogs of the Antidepressive 5-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 682.
45. *Gray, G. D., Nichol, F. R., Mickelson, M. M., Camiener, G. W., Gish, D. T., Kelly, R. C., Wechter, W. J., Moxley, T. E., Neil, G. L.*: Immunosuppressive, Antiviral and Antitumor Activities of Cytarabine Derivatives, *Biochem. Pharmacol.*, 21 (1972) 465.
46. *Negwer, M.*: Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms, Akademie-Verlag, Berlin, (1971) 873, 874.
47. *Geigy, J. R., A. G.*: α -(Adamantyl-1-oxy) Carboxylic Acids, Fr. Pat., 1,393.617 (1965), [Chem. Abstr., 63 (1965) 9838g].
48. *Simon, P., Malatray, J., Bioissier, J. R.*: Antagonism by Amantadine of Prochlorpromazine — Induced Catalepsy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22 (1970) 546.
49. *Stepanov, F. N., Danilenko, G. I.*: Sintez Prirodn. Soedin. ikh Analogov i Fragmentov, *Akad. Nauk SSSR, Otd. Absh. i Tekhn. Khim.*, (1965) 101.
50. *Fieser, L. F., Nazer, M. Z., Archer, S., Berberian, D. A., Slighter, R. G.*: Naphthoquinone Antimalarials. XXX. 2-Hydroxy-3-[ω -(1-adamantyl)alkyl]-1,4-naphthoquinones, *J. Med. Chem.*, 10 (1967) 517.
51. *Geigy, J. R., A. G., (Gagneux, A. R., Frick, W.)*: Tuberculostatic Urea Derivatives, Ger. Pat., 1,246.722 (1967), [Chem. Abstr. 67 (1967) 108325g].
52. *Geigy, J. R., A. G.*: α -(Adamant-1-ylthio) carboxylic Acids, Belg. Pat., 629.370 (1963), [Chem. Abstr., 60 (1964) 9167c].

Summary

BIOLOGICALLY ACTIVE ADAMANTANE DERIVATIVES

Adamantane derivatives cover a very broad spectrum of biological activities. In this review characteristic examples are described: virustatics and antiparkinsonics, antibiotics, cytostatics, hypoglycemics, sedatives and antidepressants, antiarrhythmics and antihypertensives, immunosuppressive agents and spasmolytics. A higher biological activity of adamantane derivatives than that of some known drugs is a consequence of their higher lipophilicity more rapid transport through cell membranes and higher resistance to metabolic degradation.

»Rudžer Bošković« Institute,
Zagreb

Received for publication
November 2, 1976.