



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2012, 3, 18 - 25
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

POCHODNE ADAMANTANU - RÓŻNORODNOŚĆ DZIAŁAŃ BIOLOGICZNYCH. PRZEGLĄD SUBSTANCJI DOPUSZCZONYCH DO LECZNICTWA W POLSCE ORAZ POTENCJALNYCH LEKÓW

Agnieszka Lis-Cieplak

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Tel. +(48) 22 5720 753, tel./faks +(48) 22 5720 784, e-mail: alis@wum.edu.pl

Otrzymano 5.06.2012, zaakceptowany 12.06.2012, zamieszczony 20.08.2012

STRESZCZENIE

Związki o zróżnicowanej budowie, których wspólną cechą jest obecność grupy adamantylowej w cząsteczce, są stosowane w leczeniu poważnych schorzeń neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, a także w terapii cukrzycy typu 2 oraz jako leki przeciwwirusowe. W przypadku prostych aminowych pochodnych adamantanu grupa adamantylowa bezpośrednio odpowiada za działanie lecznicze substancji. W innych przypadkach pełni funkcję usztywniającą cząsteczkę, zapobiegając niekorzystnym reakcjom wewnątrzcząsteczkowym. Nowe pochodne zawierające grupę adamantylową, tworzone jako potencjalne substancje lecznicze są obecnie badane w aspekcie aktywności przeciwmalarycznej i przeciw wirusom HIV.

SŁOWA KLUCZOWE: pochodne adamantanu, działanie przeciwwirusowe, działanie przeciwparkinsonowe, działanie przeciwcukrzycowe, choroba Alzheimera

ABSTRACT

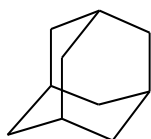
ADAMANTANE DERIVATIVES - VARIETY OF BIOLOGICAL ACTIVITIES. A REVIEW OF MEDICATIONS APPROVED IN POLAND AND POTENTIAL DRUGS.

Adamantyl-based compounds of varied structures are used for the treatment of neurological disorders, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, in the therapy of type 2 diabetes mellitus and as antiviral agents. Adamantyl group determine the therapeutic properties of plain adamantylamines. In the other compounds the steric bulk of the adamantyl group increases the drug stability due to the limitation of intramolecular reactivity. The adamantyl group is valuable in drug design and development. Such derivatives are under studies as potential anti-HIV agents or for treating malaria.

KEYWORDS: adamantane derivatives, antiviral activity, antiparkinsonian activity, antidiabetic activity, Alzheimer's disease

1. Wprowadzenie

Współcześnie znanych jest wiele związków zawierających ugrupowanie adamantylowe. Sam adamantan jest węglowodorem alifatycznym trójpierścieniowym, wyizolowanym w 1933 roku z ropy naftowej. Jego struktura jest sztywna, składa się z 3 pierścieni cykloheksanu w konformacji krzeselkowej, przenikających się wzajemnie. Jego nazwa systematyczna to tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]-dekan. Struktura adamantanu zbliżona jest do sieci krystalicznej diamentu [1]. W przybliżeniu cząsteczka ta może być aproksymowana kulą o średnicy 6,5 Å. Grupa adamantylowa charakteryzuje się dużą objętością oraz lipofilowością, co w istotny sposób wpływa na właściwości związków, w skład których wchodzi.



Ryc. 1. Struktura adamantanu.

Pochodne adamantanu wykazują szereg działań biologicznych, m. in. aktywność przeciwwirusową, przeciwbak-

teryjną, przeciwzapalną, przeciwcukrzycową oraz modyfikującą przebieg choroby w ośrodkowym układzie nerwowym. Wiele z nich jest przedmiotem badań naukowców na całym świecie, kilka jest już stosowanych w leczeniu, także w preparatach dostępnych dla polskich pacjentów. Na chwilę obecną w Polsce dopuszczonych do leczenia jest siedem substancji leczniczych pochodnych adamantanu. Są to proste pochodne aminowe: amantadyna, rymantadyna, memantyna i tromantadyna oraz bardziej skomplikowane związki chemiczne z grupą adamantylową: pochodne piroliidynowe - wildagliptyna, saksagliptyna oraz syntetyczny retinoid - adapalen.

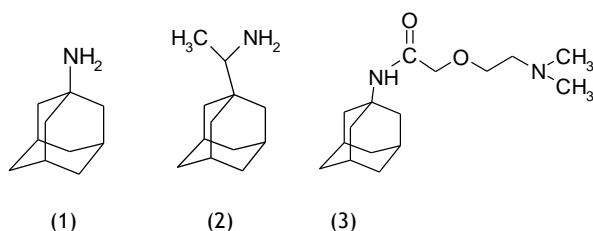
Związki zamieszczone w Tabeli 1 zostały opisane w niniejszym przeglądzie. Przedstawiono ich struktury, właściwości biologiczne, mechanizm działania i wskazania do stosowania w leczeniu. Wyróżniono wpływ grupy adamantylowej na właściwości całego związku. W pracy podano także doniesienia o innych pochodnych adamantanu o potencjalnych nowych zastosowaniach w medycynie.

Tabela 1. Zestawienie informacji o pochodnych adamantanu stosowanych w leczeniu w Polsce.

L.p.	Nazwa międzynarodowa	Nazwa polska	Działanie	Droga podania
1.	<i>Amantadini hydrochloridum</i>	chlorowodorek amantadyny	przeciwwirusowe (wirus grypy typu A), przeciwparkinsonowe	doustna
2.	<i>Rimantadini hydrochloridum</i>	chlorowodorek rymantadyny	przeciwwirusowe (wirus grypy typu A)	doustna
3.	<i>Memantini hydrochloridum</i>	chlorowodorek memantyny	przeciwotępieniowe (w chorobie Alzheimerera)	doustna
4.	<i>Tromantadini hydrochloridum</i>	chlorowodorek tromantadyny	przeciwwirusowe (wirusy opryszczki i półpaśca)	miejskowa, na skórę
5.	<i>Vildagliptinum</i>	wildagliptyna	przeciwcukrzycowe	doustna
6.	<i>Saxagliptinum</i>	saksagliptyna	przeciwcukrzycowe	doustna
7.	<i>Adapalenum</i>	adapalen	przeciwzapalne, przeciwtrądzikowe	miejskowa, na skórę

2. Pochodne o działaniu przeciwwirusowym

Właściwości przeciwwirusowe wykazują proste pochodne aminowe adamantanu: amantadyna, rymantadyna i tromantadyna (Ryc. 2). Aminoadamantany swoją aktywność zawdzięczają obecności dużej objętościowo niepolarniej grupy adamantylowej, która wpasowuje się do hydrofobowych kieszeni receptorów, a także ułatwia penetrację lipidowych struktur komórkowych.



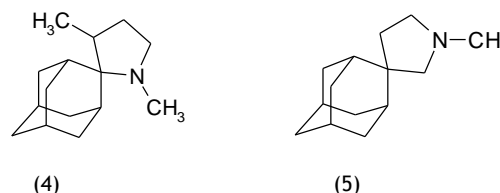
Ryc. 2. Pochodne aminowe adamantanu o działaniu przeciwwirusowym stosowane w leczeniu w Polsce: amantadyna (1-aminoadamantan) - (1), rymantadyna (1-adamantyloetyloamina) - (2), tromantadyna (N-1-adamantylo-N-[2-(dimetyloamino)etoksy]acetamid) - (3).

2.1. Działanie przeciwko wirusowi grypy typu A

Amantadyna i rymantadyna zaburzają cykl replikacji wirusa grypy typu A, nie wykazują natomiast aktywności wobec wirusa grypy typu B [2,3]. Ich działanie przeciwwirusowe polega na uszkodzeniu lub blokowaniu funkcji domeny przezłonowej (kanału jonowego) wirusowego białka M2, co uniemożliwia pobieranie protonów. Odczyn kwasowy jest niezbędny do odstawiania się wirusa z otoczki (uwalniania kwasu nukleinowego wirusa) [4,5]. Takie działanie amantadyny i rymantadyny zabezpiecza zdrowe komórki przed wnikaniem do ich wnętrza wirusa grypy. Dyskusyjne jest to, w którym miejscu i w jaki sposób amantadyna wiąże się z kanałem protonowym M2 wirusa, oraz czy istnieją dwa miejsca wiązania amantadyny [6]. Wiele wskazuje na to, że cząsteczka amantadyny fizycznie „korkuje” kanał jonowy M2 [4].

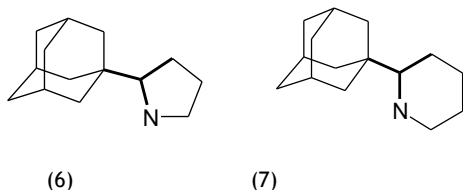
Amantadyna i rymantadyna mogą być stosowane w profilaktyce i leczeniu zakażeń wirusem grypy typu A u dorosłych [7]. Amantadyna i rymantadyna są podawane doustnie, charakteryzują się dobrym wchłanianiem. Amantadyna jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki, natomiast rymantadyna jest metabolizowana w wątrobie, a jej hydroksylowane metabolity także mają działanie przeciw wirusowi grypy typu A [8]. Ze względu na działania niepożądane amantadyny ze strony ośrodkowego układu nerwowego (bezsennosc, nadmierne pobudzenie psychomotoryczne, drżenia, a nawet drgawki i psychozy), jest ona zastępowana przez rymantadynę w leczeniu grypy [9]. Obie substancje lecznicze wykazują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego po podaniu doustnym, takie jak bóle brzucha i zaparcia [2]. Amantadyna i rymantadyna nie są szeroko stosowane w leczeniu ze względu na ograniczoną aktywność przeciwko wirusom grypy (są one aktywne tylko wobec niektórych podtypów wirusa A), narastającą oporność wirusów na pochodne adamantanu oraz ze względu na wymienione wcześniej działania niepożądane [7].

Poszukiwane są nowe pochodne adamantanu o działaniu przeciwwirusowym. Zsyntezowano między innymi spirozwiązki (Ryc. 3), które wykazują aktywność wyższą od amantadyny [10,11].



Ryc. 3. Pochodne adamantano-spiropirolidyny o działaniu przeciwwirusowym: adamantano-spiro-N-metylo-5-metylo-2-pirolidyna [10] - (4), adamantano-spiro-N-metylo-3-pirolidyna [11] - (5).

Badano analogi strukturalne rymantadyny, takie jak 2-(1-adamantyl)-pirolidyna i 2-(1-adamantyl)-piperidyna (Ryc. 4), które wykazały kilkukrotnie większą skuteczność przeciwko wirusowi grypy typu A, niż rymantadyna [12].



Ryc. 4. Analogi strukturalne rymantadyny o działaniu przeciw-wirusowym [12]: 2-(1-adamantyl)-pirolidyna - (6), 2-(1-adamantyl)-piperidyna - (7). Pogrubieniem zaznaczono fragment cząsteczki odpowiadający etyloaminie.

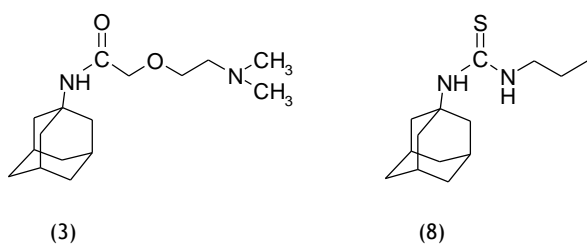
2.2. Działanie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

Były przestanki świadczące o tym, że amantadyna, a także rymantadyna mogą być przydatne do zwalczania wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Badano ich działanie wspomagające w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C prowadzonego za pomocą interferonu alfa [13]. Proponowanym mechanizmem działania miało być blokowanie białka kanału jonowego wirusa [14]. Ostatnie badania podważają teorię skuteczności amantadyny przeciwko wirusowi HCV. Nie znaleziono wpływu amantadyny na aktywność kanału jonowego (p7) [15]. Amantadyna nie wpływała na rozprzestrzenianie się wirusa ani na replikację wirusowego RNA [15].

2.3. Działanie przeciwko wirusom opryszczki i półpaśca

Tromantadyna ma działanie wirusostatyczne, zwłaszcza w stosunku do wirusów opryszczki (HSV-1 i HSV-2) i półpaśca (VZV). Wywiera wielokierunkowe działanie lecznicze. Hamuje namnażanie się wirusa, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, przeciwdziała adsorpcji wirusa na powierzchni komórki, zapobiega przenikaniu do wnętrza komórki oraz zaburza różne fazy jego rozwoju. Nie powoduje powstawania lekooporności w trakcie leczenia [16]. Stosowana jest zewnętrznie, w postaci maści. Dość często wywiera działania niepożądane w miejscu podania. U kilku procent pacjentów rozwija się alergiczne kontaktowe zapalenie skóry na skutek leczenia tromantadyną [17].

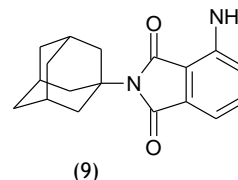
Stwierdzono także skuteczne działanie przeciwko wirusowi opryszczki (HSV-1) adamantylowych pochodnych tiomocznika [18] (Ryc. 5).



Ryc. 5. Porównanie struktury pochodnych działających przeciwko HSV-1: tromantadyna - (3), N-(1-adamantyl)-N'-propyltiomocznik [18] - (8).

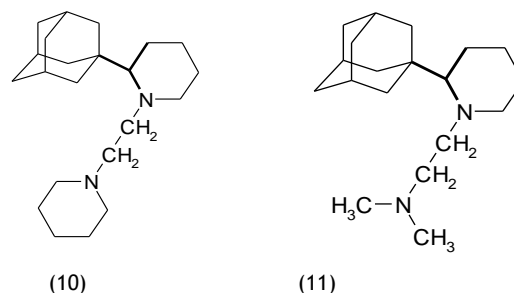
2.4. Działanie przeciwko wirusowi HIV

Ani amantadyna, ani rymantadyna nie działają przeciwko wirusowi HIV, jednak niektóre pochodne adamantanu mają pewną zauważalną zdolność do hamowania replikacji wirusa HIV-1 i HIV-2. Przykładem może być N-(1-adamantyl)-4-aminoftalimid [19] (Ryc. 6).



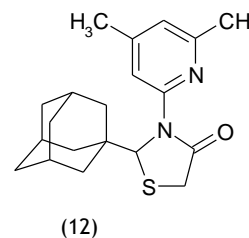
Ryc. 6. N-(1-adamantyl)-4-aminoftalimid [19] - (9).

Otrzymano także analogi rymantadyny, które wykazały pewną aktywność przeciwko wirusowi HIV-1, jednak słabszą od rytonawiru i newirapiny, stosowanych zazwyczaj w hamowaniu replikacji wirusa HIV. Są to 1-[2-(1-piperidyno)etylo]-2-(1-adamantyl)piperidyna i 1-[(2-dimetyloamino)etylo]-2-(1-adamantyl)piperidyna (Ryc. 7). Mechanizm ich działania nie jest na razie poznany. Takie związki stanowią z pewnością przedmiot obiecujących badań [12].



Ryc. 7. Analogi strukturalne rymantadyny o działaniu przeciwko wirusowi HIV-1 [12]: 1-[2-(1-piperidyno)etylo]-2-(1-adamantyl)piperidyna - (10), 1-[(2-dimetyloamino)etylo]-2-(1-adamantyl)piperidyna - (11).

Badane były także całe serie związków adamantylotiazolidynonów. Najlepszą aktywność przeciwko wirusowi HIV wykazał (*R,S*)-2-adamantan-1-yl-3-(4,6-dimetylopiRIDYN-2-yl)-tiazolidyn-4-on (Ryc. 8). Związek ten jest wysoce skutecznym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV [20].



Ryc. 8. (*R,S*)-2-adamantan-1-yl-3-(4,6-dimetylopiRIDYN-2-yl)-tiazolidyn-4-on [20] - (12).

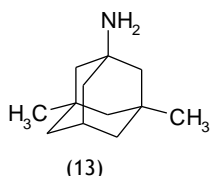
3. Pochodne o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy

Działanie na OUN wykazują proste pochodne aminowe: amantadyna i memantyna. Grupa adamantylowa zwiększa lipofilowość całej cząsteczki leku, co polepsza przenikanie przez błony biologiczne i struktury komórkowe, takie jak

bariera krew-mózg. Uzyskuje się w ten sposób poprawę absorpcji i dystrybucji leku. Jest to szczególnie istotne dla leków, które mają wpływać na ośrodkowy układ nerwowy. Amantadyna, poza działaniem przeciwwirusowym, poprawia stan pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona. Działanie przeciwparkinsonowe amantadyny zostało odkryte, gdy zaobserwowano nieoczekiwaną poprawę stanu zdrowia chorych na chorobę Parkinsona, a leczonych z powodu grypy amantadyną [21].

Amantadyna ma działanie łagodzące lub znoszące objawy choroby Parkinsona takie jak sztywność, drżenie, hipokinezja i akinezja. Może także znosić pozapiramidowe działania niepożądane neuroleptyków, takie jak wczesne dyskinezy i parkinsonizm, występujące podczas leczenia tymi środkami [2]. Mechanizm działania przeciw parkinsonizmowi jest złożony i nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Amantadyna wykazuje pośredni wpływ na przewodnictwo dopaminergiczne neuronów zlokalizowanych w prążkowie i istocie czarnej. Zwiększa pozakomórkowe stężenie dopaminy poprzez nasilenie jej uwalniania z zakończeń nerwowych [22] jak również poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego przez neurony presynaptyczne [23]. Prawdopodobnie ma to związek z działaniem antagonistycznym wobec receptora NMDA [24,25]. Amantadyna jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego). Może być używana samodzielnie lub w połączeniu z terapią lewodopą. Wykazuje działanie synergistyczne z lewodopą, co pozwala zmniejszyć dawki leków [2].

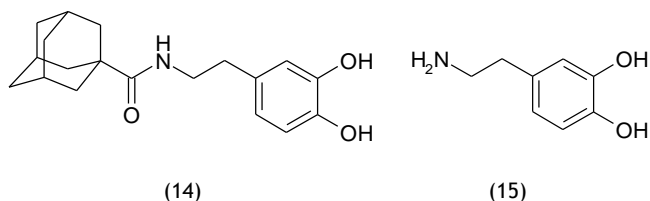
Memantyna (Ryc. 9) jest umiarkowanym niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) [24]. Służy do łagodzenia objawów otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Przyczyna tej choroby nie jest znana. Prawdopodobnie towarzysząca jej utrata pamięci związana jest z zaburzeniem przewodnictwa glutaminergicznego. Patologicznie zwiększone stężenie glutamianu w mózgu może prowadzić do zaburzenia czynności neuronów, do nadmiernego ich pobudzenia, a następnie uszkodzenia. Memantyna, blokując częściowo receptory NMDA, pozwala na zachowanie prawidłowego poziomu przewodnictwa glutaminergicznego, niezbędnego w procesach uczenia się i pamięci [26]. Leczenie choroby Alzheimera jest tylko objawowe, prowadzi do stabilizacji lub poprawy parametrów oceny stanu ogólnego, czynności życia codziennego, funkcji poznawczych. Nie ma jednak dowodów na hamujący wpływ memantyny na procesy neurodegeneracyjne u chorych na chorobę Alzheimera [2].



Ryc. 9. Pochodna aminowe adamantanu o działaniu antagonistycznym wobec receptora NMDA: memantyna (1-amino-3,5-dimetyloadamantan) - (13).

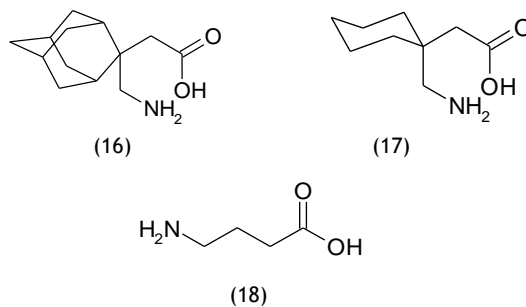
Dopamantyna (Ryc. 10) to nowa substancja lecznicza o działaniu przeciwparkinsonowym, która jest w trakcie badań klinicznych [27]. Zastosowano wzbogacenie cząsteczki dopaminy o podstawnik adamantylowy, pełniący

funkcję nośnika przez barierę krew-mózg, co umożliwi dystrybucję leku do ośrodkowego układu nerwowego.



Ryc. 10. Porównanie budowy dopamantyny [27] i dopaminy: dopamantyna (N-(3,4-dihydroksyfenyloetylo)amid kwasu 1-adamantanokarboksylowego) - (14), dopamina (4-(2-aminoetylo)benzeno-1,2-diol) - (15).

Zsyntezowano także analog strukturalny gabapentyny - kwas adamantano- γ -aminomasłowy (AdGABA), właściwie kwas 2-aminometylo-2-adamantylooctowy, o silnym działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym (Ryc. 11). Mechanizm działania tego związku, podobnie jak w przypadku gabapentyny jest oparty na wiązaniu się z podjednostką pomocniczą $\alpha_2\delta$ neuronalnego kanału wapniowego [28]. Podstawnik adamantylowy w znacznym stopniu pozwala cząsteczkom AdGABA na pokonanie bariery krew-mózg i dotarcie do ośrodkowego układu nerwowego.



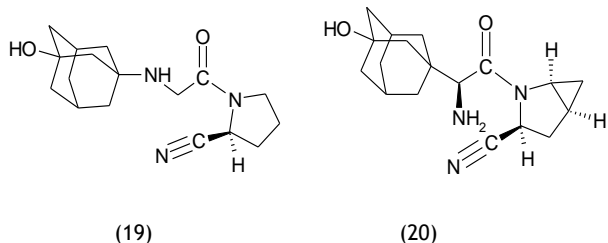
Ryc. 11. Porównanie budowy AdGABA [28] - (16), gabapentyny (GBP) - (17) i GABA - (18).

4. Pochodne o działaniu przeciwcukrzycowym

Właściwości poprawiające wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 posiadają substancje lecznicze pochodne cyjanopirolidyny: wildagliptyna i saksagliptyna (Ryc. 12). Związki te są silnymi, selektywnymi inhibitorami peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4). Poprzez zahamowanie aktywności DPP-4, wildagliptyna i saksagliptyna zapobiegają inaktywacji endogennych hormonów jelitowych: GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego) przez DPP-4 [29]. Leczenie poprawia czynność wysepek Langerhansa w trzustce. GLP-1 i GIP zwiększają wrażliwość komórek β wysp trzustkowych na glukozę, co skutkuje lepszym poposiłkowym wydzielaniem insuliny, zmniejszając także apetyt. Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna i saksagliptyna poprawiają również wrażliwość komórek alfa na glukozę - wydzielanie glukagonu jest bardziej dostosowane do stężenia glukozy. Leczenie poprawia glikemię pacjentów z cukrzycą typu 2 [30,31]. Wildagliptyna i saksagliptyna są przeznaczone do terapii cukrzycy typu drugiego tylko w skojarzeniu z metforminą [32].

Grupa nitrylowa warunkuje aktywność biologiczną tych związków. Wiąże się wiązaniem kowalencyjnym z seryną w

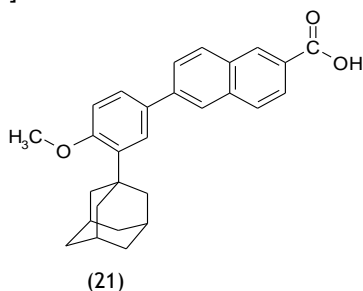
centrum aktywnym DPP-4 [33]. Pierwsze odkryte inhibitory DPP-4 pochodne cyjanopirolidyny szybko ulegały inaktywacji na skutek reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. W przypadku wildagliptyny i saksagliptyny, dołączenie do cząsteczki dużej grupy hydroksyadamantylowej, która stanowi zawadę przestrzenną, blokuje możliwość reakcji cyklizacji. Poprawiło to znacznie stabilność tych substancji leczniczych i polepszyło parametry farmakodynamiczne [31]. Grupa adamantylowa pełni więc rolę podwójną, gdyż oprócz stabilizowania cząsteczki uczestniczy także w interakcji z centrum aktywnym peptydazy dipeptydylowej IV.



Ryc. 12. Pochodne cyjanopirolidyny stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2: Wildagliptyna ((S)-1-[N-(3-hydroksy-1-adamantyl)glicylo]pirolidyno-2-nitryl) - (19), Saksagliptyna (1S,3S,5S)-4-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroksy-1-adamantyl)acetylo]-4-azabicyklo[3.1.0]heksano-3-nitryl - (20).

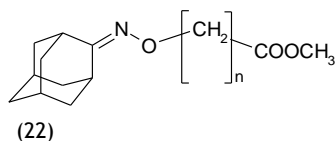
5. Pochodne o działaniu przeciwzapalnym

Adapalen (Ryc. 13) jest pochodną kwasu naftalenokarboksylowego o właściwościach zbliżonych do retinoidów. Zawiera grupę adamantylową, której lipofilowość wspomaga przenikanie do gruczołów łojowych w mieszkach włosowych. Działa silnie przeciwzapalnie. Przywraca prawidłowe różnicowanie komórek naskórka, zapobiega rogowaceniu ujścia mieszkka włosowego, dzięki czemu chroni przed powstawaniem zaskórników i zmian zapalnych w trądziku polspolitym [34].



Ryc. 13. Adapalen - syntetyczny retinoid: kwas 6-[3-(1-adamantyl)-4-metoksyfenylo]-naftaleno-2-karboksylowy - (21).

W literaturze pojawiły się także doniesienia o oksymach adamantanonu (Ryc. 14). Związki te wykazują działanie przeciwzapalne, w niektórych przypadkach porównywalnie silne do powszechnie stosowanych środków przeciwzapalnych [35].

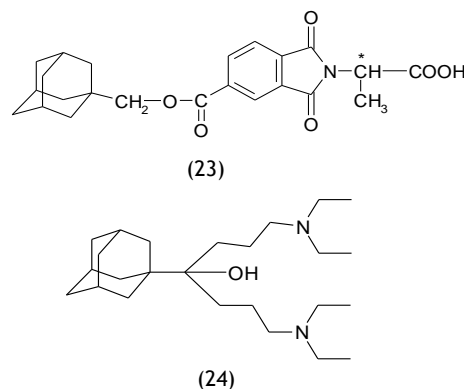


Ryc. 14. Metoksykarbonylo-alkilooksym adamantan-1-on - (22).

6. Pochodne o działaniu przeciwbakteryjnym

Wciąż poszukuje się nowych związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Obiecujące są struktury adamantanu połączonego ze związkami heterocyklicznymi, np. estry N-podstawionych ftalimidów. Szeregi tych związków badano pod kątem aktywności przeciw: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp.*, *Micrococcus flavus* i *Enterococcus faecium* [36,37]. Dużą skutecznością, porównywalną z antybiotykami wykazał się związek 4-(1-adamantylometoksykarbonylo)-N-(L-alanylo)ftalimid [36] (Ryc. 15).

Grupa Antoniadou-Vyza zsyntezowała kilka szeregów trialkiloamin pochodnych 2-adamantolu i 1-adamantanometanolu. Wiele z tych związków wykazywało znakomitą zdolność zwalczania określonych szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych opornych na standardowe preparaty. Siła działania przeciwbakteryjnego tych związków zależała od struktury i była zależna od długości łańcucha alkilowego dołączonego do trzeciorzędowej grupy aminowej. Wraz ze wzrostem długości łańcucha rosła siła działania [38].



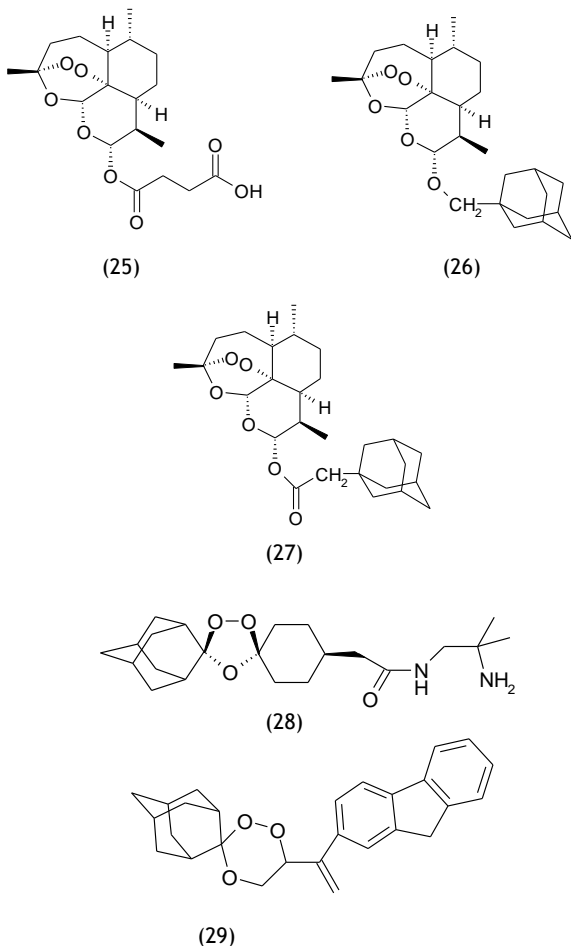
Ryc. 15. Pochodne 1-adamantylometanolu o działaniu przeciwbakteryjnym [36,38]: 4-(1-adamantylometoksykarbonylo)-N-(L-alanylo)ftalimid - (23), α,α -bis(3-N,N-dietyloaminopropyl)-1-adamantylometanol - (24).

7. Pochodne o działaniu przeciwmalarycznym

Dodanie lipofilowej grupy adamantylowej do cząsteczek o znanym mechanizmie działania leczniczego stosuje się w celu poprawy profilu farmakokinetycznego. Naturalny lakton seskwiterpenowy - artemizynina, otrzymywany z chińskiego zieleńca *Artemisia annua*, wykazuje skuteczność w zwalczaniu zarodźca sierpowego *Plasmodium falciparum* wywołującego malarię. Artemizynina ma jednak taką wadę, że jest podatna na hydrolizę oraz trudno rozpuszczalna zarówno w oleju, jak i w wodzie [39]. Poszukuje się półsyntetycznych pochodnych artemizyniny o lepszej rozpuszczalności, stabilnych i o dobrej skuteczności przeciwmalarycznej. Stosowane w medycynie są już pochodne artemizyniny: *Arthemeter* i *Arthesunate* (kwas artesunowy) - Ryc. 16. Brane są pod uwagę pochodne estrowe i eterowe dihydroartemizyniny wzbogacone o podstawniki lipofilowe, m.in. bifenyłowe, fluorenowe i adamantyłowe. W testach na myszach stwierdzono, że serie tych związków wykazują aktywność biologiczną i wysoką doustną biodostępność. Za kluczową w strukturze uznano jedną jednostkę metylenową przyłączającą podstawnik adamantyłowy [40,41].

Oprócz półsyntetycznych pochodnych artemizyniny poszukiwano także zupełnie nowych struktur o jeszcze lep-

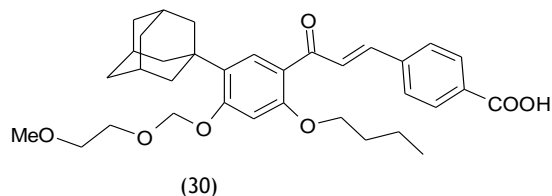
szych właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Otrzymano syntetyczne analogi strukturalne artemizyny, takie jak *Arterolane*, który jest na etapie badań klinicznych [42], a także pochodne adamantano-spirotrioksanów [43]. Na rysunku 16 przedstawiono pochodną najbardziej aktywną przeciwko malarii, adamantano-3-spiro-6-(2-fluorenylwinilo)-1,2,4-trioksan.



Ryc. 16. Pochodne dihydroartemizyny o działaniu przeciwmalarycznym [40,41]: kwas artesunowy (Arthesunate) - (25), eterowa pochodna adamantanu i dihydroartemizyny - (26), estrowa pochodna adamantanu i dihydroartemizyny - (27), oraz związki syntetyczne: arterolane [42] - (28) i adamantano-3-spiro-6-(2-fluorenylwinilo)-1,2,4-trioksan - (29) [43].

8. Pochodne o działaniu przeciwnowotworowym

Obecnie różne pochodne adamantanu badane są także pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Pochodne arotinoidowe (poliaromatyczne retinoidy) adamantanu (Ryc. 17) wywierają działanie hamujące aktywność I κ B α kinazy, przez co hamują wzrost komórek. Badane związki wykazują działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek nowotworowych i wywołują apoptozę komórek białaczki, raka prostaty i raka piersi [44].



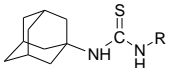
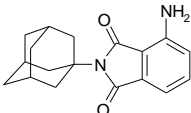
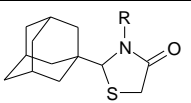
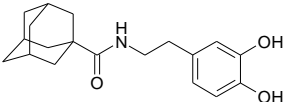
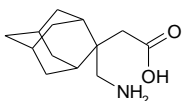
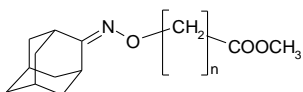
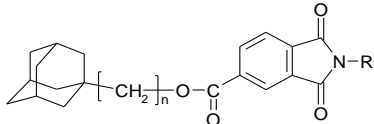
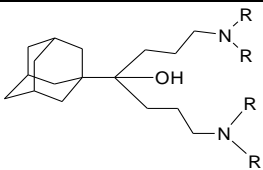
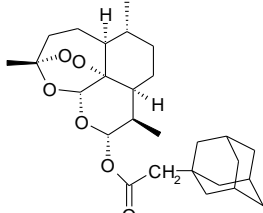
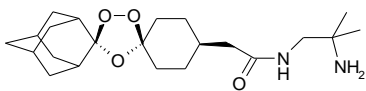
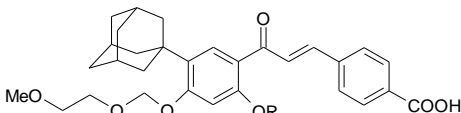
Ryc. 17. Przykład związku z podstawnikiem adamantyłowym o działaniu przeciwnowotworowym [44]: kwas (E)-4-[3-(5-(1-adamantylo)-2-(but-1-oksy)-4-(2-metoksyetoksymetoksy)-fenylo)-3-oksoprop-1-en-1-yl]benzoesowy - (30).

9. Podsumowanie

Pochodne adamantanu wykazują niezwykle zróżnicowaną aktywność biologiczną. W niektórych przypadkach zależność między strukturą związku a jego aktywnością nie jest w pełni wyjaśniona i wymaga dalszych badań. Ważne jest, aby nie przesądzać o jedynym możliwym sposobie działania związku. Przykład amantadyny pokazuje, że związek ten może działać na różne sposoby, a być może zostaną jeszcze odkryte jego nowe zastosowania. Stale otrzymywane są także nowe pochodne adamantanu o potencjalnym działaniu terapeutycznym.

Tabela 2. Zestawienie przykładowych związków pochodnych adamantanu o potencjalnych działaniach leczniczych.

L.p.	Klasyfikacja	Wzór strukturalny	Działanie	Bibliografia
1.	Pochodne spiropirolidyny		przeciw wirusowi grypy typu A	10
2.	Pochodne pirolidyny		przeciw wirusowi grypy typu A	12
3.	Pochodne piperydyny		przeciw wirusowi grypy typu A, przeciw wirusowi HIV-1	12

4.	Pochodne tiomocznika		przeciw wirusowi opryszczki	18
5.	Pochodne amino ftalimidu		przeciw wirusom HIV-1 i HIV-2	19
6.	Pochodne tiazolidynonu		przeciw wirusowi HIV-1	20
7.	Pochodna dopaminy		przeciwparkinsonowe	27
8.	Pochodna kwasu γ -aminomastowego		przeciwdrgawkowe, przeciwbólowe	28
9.	Pochodne oksymu adamantanonu		przeciwzapalne	35
10.	Pochodne karbonyloftalimidu		przeciwbakteryjne	36, 37
11.	Pochodne adamantanometanolu		przeciwbakteryjne	38
12.	Pochodne artemizyny		przeciwmalaryczne	41
13.	Arterolane		przeciwmalaryczne	42
14.	Pochodne retinoidowe		przeciwnowotworowe	44

10. Wykaz symboli i skrótów

AdGABA Kwas adamantano- γ -aminomastowy.

DPP-4 *Dipeptidyl peptidase-4* - peptydaza dipeptydylowa IV.

GABA Kwas γ -aminomastowy.

GBP Gabapentyna.

GIP *Glucose-dependent insulinotropic peptide* - glukozozależny peptyd insulinotropowy, dawniej: żołądkowy peptyd hamujący.

GLP-1 *Glucagon-like peptide-1* - glukagonopodobny peptyd 1.

HCV *Hepatitis C virus* - wirus zapalenia wątroby typu C.

HIV *Human immunodeficiency virus* - ludzki wirus niedoboru odporności.

HSV *Herpes simplex virus* - wirus opryszczki pospolitej.

NMDA Kwas N-metylo-D-asparaginowy.
 OUN Ośrodkowy układ nerwowy.
 RNA *Ribonucleic acid* - kwas rybonukleinowy.
 VZV *Varicella zoster virus* - wirus ospy wietrznej-półpaśca.

11. Bibliografia

- R.C. Fort, P.R. Schleyer, *Chem. Rev.*, 1964, 64, 277-300.
- Pharminindex '11 Kompendium leków, UBM Medica Poland, 2011.
- M.G. Alves Galvão, M.A. Rocha Crispino Santos, A.J.L. Alves da Cunha, Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1. Art. No.: CD002745. DOI: 10.1002/14651858.CD002745.pub2.
- S.D. Cady, W. Luo, F. Hu, M. Hong, *Biochemistry*, 2009, 48, 7356-7364.
- S.D. Cady, K. Schmidt-Rohr, J. Wang, C.S. Soto, W.F. DeGrado, M. Hong, *Nature*, 2010, 463 (7281), 689-693.
- M.R. Rosenberg, M.G. Casarotto, *PNAS*, 2010, 107 (31), 13866-13871.
- T. Jefferson, V. Demicheli, C. Di Pietrantonj, D. Rivetti, Amantadine and rimantadine for influenza A in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, 2. Art. No.: CD001169. DOI: 10.1002/14651858.CD001169.pub3.
- P.S. Manchand, R.L. Cerruti, J.A. Martin, C.H. Hill, J.H. Merrett, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1992-1995.
- J.W. Tilley, M.J. Kramer, *Progr. Med. Chem.*, 1981, 18, 1-44.
- I. Stylianakis, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G.B. Foscolos, E. Padalko, J. Neyts, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13, 1699-1703.
- K. Lundahl, J. Schut, J.L. Schlatmann, G.G. Paerels, A. Peters, *J. Med. Chem.* 1972, 15, 129-132.
- G. Stamiatiou, G.B. Foscolos, G. Fytas, A. Kolocouris, N. Kolocouris, C. Pannecouque, M. Witvrouw, E. Padalko, J. Neyts, E. De Clercq, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2003, 11, 5485-5492.
- Z.M. Younossi, R.P. Perrillo, *Semin. Liver Dis.*, 1999, 19 Suppl 1, 95-102.
- S.D. Griffin, L.P. Beales, D.S. Clarke, O. Worsfold, S.D. Evans, J. Jaeger, M.P. Harris, D.J. Rowlands, *FEBS Lett.*, 2003, 535, 34-38.
- E. Steinmann, T. Whitfield, S. Kallis, R.A. Dwek, N. Zitzmann, T. Pietschmann, R. Bartenschlager, *Hepatology*, 2007, 46, 330-338.
- K.S. Rosenthal, M.S. Sokol, R.L. Ingram, R. Subramanian, R.C. Fort, *Antimicrob Agents Chemother.*, 1982, 22, 1031-1036.
- Mack R. Holdiness, *Contact Dermatitis*, 2001, 44, 265-269.
- A. Kreutzberger, H.H. Schroeders, *Tetrahedron Lett.* 1969, 58, 5101-5104.
- K. Van Derpoorten, J. Balzarini, E. De Clercq, J.H. Poupaert, *Biomed. Pharmacother.* 1997, 51, 464-468.
- J. Balzarini, B. Orzeszko, J. K. Mauri, A. Orzeszko, *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 993-1003.
- R.S. Schwab, D.C. Poskanzer, A.C. England, Jr., R.R. Young, *JAMA*, 1972, 222, 792-795.
- W. Danysz, C.G. Parsons, J. Kornhuber, W.J. Schmidt, G. Quack, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997, 21, 455-468.
- K. Mizoguchi, H. Yokoo, M. Yoshida, T. Tanaka, M. Tanaka, *Brain Res.* 1994, 662, 255-258.
- P. Camps, M.D. Duque, S. Vázquez, L. Naesens, E. De Clercq, F.X. Surenda, M. López-Queol, A. Camins, M. Pallàs, S.R. Prathalingam, J.M. Kelly, V. Romero, D. Ivorra, D. Cortés, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 9925-9936.
- N. Crosby, K.H.O. Deane, C.E. Clarke, Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, Issue 1. Art. No.: CD003468. DOI: 10.1002/14651858.CD003468.
- R. McShane, A. Areosa Sastre, N. Minakaran, Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
- L.I. Kas'yan, D.V. Karpenko, A.O. Kas'yan, A.K. Isaev, S.A. Pr'id'ma, *Russ. J. Org. Chem.* 2007, 43, 1642-1650.
- G. Zoidis, I. Papanastasiou, I. Dotsikas, A. Sandoval, R. G. Dos Santos, Z. Papdopolou-Daifoti, A. Vamvakides, N. Kolocouris, R. Felix, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 2791-2798.
- T.W. von Geldern, J.M. Trevillyan, *Drug Dev. Res.*, 2006, 67, 627-642.
- Charakterystyka produktu leczniczego: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000771/WC500020328.pdf
- J.U. Peters, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007, 7 (6), 579-595.
- S.H. Havale, M. Pal, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 1783-1802.
- W.J. Metzler, J. Yanchunas, C. Weigelt, K. Kish, H.E. Klei, D. Xie, Y. Zhang, M. Corbett, J.K. Tamura, B. He, L.G. Hamann, M.S. Kirby, J. Marcinkeviciene, *Protein Sci.*, 2008, 17, 240-250.
- G.E. Piérard, C. Piérard-Franchimont, P. Paquet, P. Quatresooz, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009, 5, 1565-1575.
- E. Antoniadou-Vyza, N. Avramidis, A. Kourounakis, L. Hadjipeitrou, *Arch. Pharm.* 1999, 331, 72-78.
- A. Orzeszko, R. Gralewska, B.J. Starościan, Z. Kazimierczuk, *Acta Biochim. Pol.*, 2000, 47 (1), 87-94.
- A. Orzeszko, B. Kamińska, G. Orzeszko, B.J. Starościan, *Il Farmaco*, 2000, 55, 619-623.
- E. Antoniadou-Vyza, P. Tsitsa, E. Hytiroglou, A. Tsantili-Kakoulidou, *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 105-110.
- A.J. Lin, M. Lee, D.L. Klayman, *J. Med. Chem.*, 1989, 32 (6), 1249-1252.
- C. Singh, S. Chaudhary, S.K. Puri, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 7227-7233.
- C. Singh, S. Chaudhary, S.K. Puri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 1436-1441.
- Y. Dong, S. Wittlin, K. Sriraghavan, J. Chollet, S.A. Charman, W.N. Charman, C. Scheurer, H. Urwyler, J. Santo Tomas, C. Snyder, D.J. Creek, J. Morizzi, M. Koltun, H. Matile, X. Wang, M. Padmanilayam, Y. Tang, A. Dorn, R. Brun, J.L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 481-491.
- C. Singh, R. Kanchan, U. Sharma, S.K. Puri, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 521-527.
- P. Lorenzo, R. Alvarez, M.A. Ortiz, S. Alvarez, F.J. Piedrafita, A.R. de Lera, *J. Med. Chem.*, 2008, 51 (17), 5431-5440.