

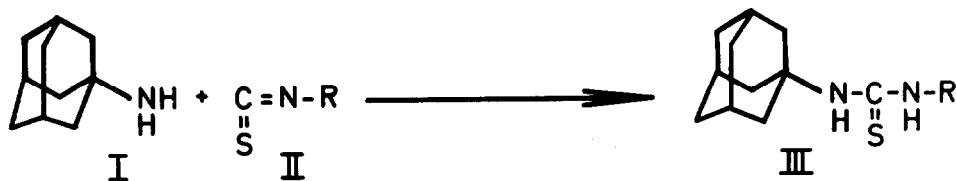
UNTERSUCHUNGEN ÜBER SYNTHESE UND VIRUSTATISCHE
WIRKSAMKEIT VON ADAMANTYL-(1)-THIOHARNSTOFFEN

Alfred Kreutzberger und Hans-Helmut Schröders

Institut für pharmazeutische Chemie der
Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

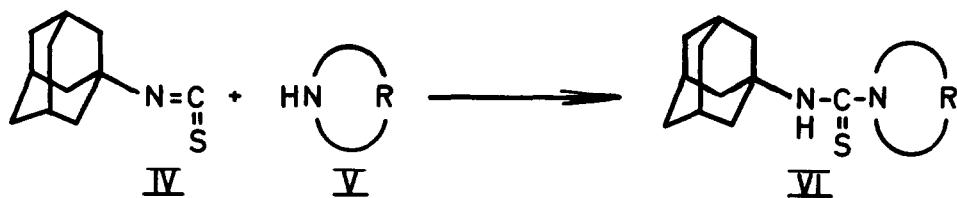
(Received in Germany 17 October 1970; received in UK for publication 5 November 1970)

In Verfolg unserer Untersuchungen über Beziehungen zwischen Struktur und virus-hemmender Wirksamkeit fanden sich in der Reihe der Adamantyl-(1)-thioharnstoffe bestimmte Vertreter, durch die bei Mäusen eine signifikante Überlebenszeitverlängerung nach Virusinfektion durch Influenza A₂/Bethesda erzielt werden konnte (1). Insofern Kettenverlängerung und -verzweigung mit auffallendem virushemmendem Effekt verknüpft sein können (2), sind entsprechende Untersuchungen nunmehr auch an Adamantyl-(1)-thioharnstoffen (III) durchgeführt worden. Die Synthese der Verbindungen IIIa, IIIb und IIIc gestaltet sich durch Umsetzung von 1-Amino-adamantan (I) mit Isobutylisothiocyanat (IIa), Allylisothiocyanat (IIb) oder Benzylisothiocyanat (IIc). Der Strukturbeweis der neuen Verbindungen IIIa - IIIc liegt in ihrer Identität mit den durch Gegensynthese (1) aus Adamantyl-(1)-iso-thiocyanat und den korrespondierenden Aminen erhaltenen Substanzen.



Reaktionsprodukt	R	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
IIIa	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3$	42	164 - 165
IIIb	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	45	161 - 162
IIIc	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	100	168 - 169

Im Hinblick auf Dialkylaminogruppen (3) und hydrierte Stickstoffheterocyclen (4,5) als Teile des Strukturverbandes virushemmender Wirkstoffe erschien ferner der Einbau entsprechender Strukturgruppierungen in III erstrebenswert. Die Synthese solcher N,N-disubstituierter Adamantyl-(1)-thioharnstoffe (VIa und VIb) ließ sich durch Umsetzung von Adamantyl-(1)-isothiocyanat (IV) mit Pyrrolidin (Va) und Piperidin (Vb) realisieren. Analog ließ sich in Anlehnung an den weitgehend auf die Gegenwart einer Hydroxygruppe zurückgeföhrten virushemmenden Effekt (6) bestimmter Strukturtypen durch Umsetzung von IV mit 3-Hydroxy-piperidin (Vc) der substituierte Adamantyl-(1)-thioharnstoff VIc darstellen.



Reaktions- produkt	$-\text{N}(\text{R})$	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
<u>VIa</u>	$-\text{N}(\text{R})$	92	174 - 175
<u>VIb</u>	$-\text{N}(\text{Cyclohexyl})$	90	146 - 147
<u>VIc</u>	$-\text{N}(\text{CyclohexylOH})$	95	156 - 157

Bei der Prüfung auf virushemmende Wirksamkeit wiesen IIIa und IIIb im embryonierten Ei gegen Influenzavirus in einer Konzentration von 10³/ml einen desinfizierenden Effekt auf.

Dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfen.

Literatur

- (1) A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* (London) 1969, 5101.
- (2) E.W. Hurst, G.A. Snow und D.C. Roberts, *Brit. J. exp. Pathol.* 36, 215 (1955).
- (3) K.S. Pilcher und J.N. Hobbs, *J. pharmac. Sci.* 55, 119 (1966).
- (4) B. Melander, *Arzneimittel-Forsch.* 10, 319 (1960).
- (5) R. Angelucci, D. Artini, P.N. Giraldi, W. Logemann und G. Nannani, *Experientia* (Basel) 19, 234 (1963).
- (6) D.G. O'Sullivan und P.W. Sadler, *Nature* (London) 192, 341 (1961).