

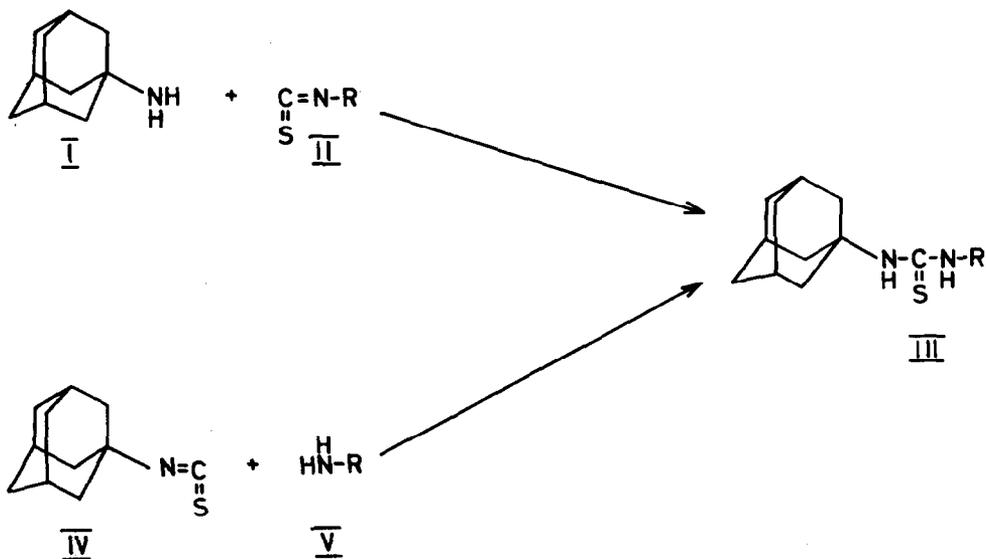
ZUR SYNTHESE UND ANTIVIRUSWIRKUNG VON ADAMANTYL-(1)-THIOHARNSTOFFEN

Alfred Kreutzberger und Hans-Helmut Schröders

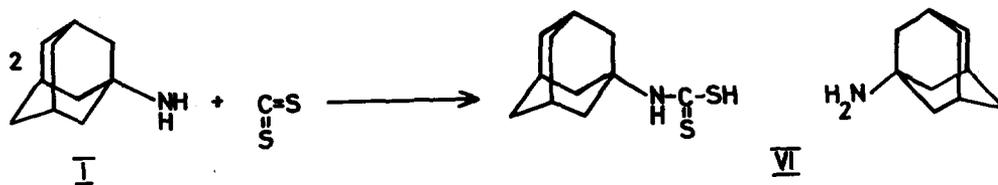
Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 4 November 1969; received in UK for publication 18 November 1969)

Studien über Zusammenhänge zwischen Struktur und virushemmendem Effekt lassen als konstitutionelle Vorbedingung in der Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazonreihe die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken erkennen (1, 2). Wenn die Natur derselben auch intramolekularer Art sein kann, so sind doch direkte Beziehungen zum Substrat als wesentlicher Faktor für das Zustandekommen der Wirkung in Betracht zu ziehen. Die Kombination dieses Prinzips mit dem durch seine virushemmende Wirkung (3, 4) typisierten 1-Aminoadamantan (I) erschien als ein erfolgversprechendes Ziel. Eine Realisierung dieses Vorhabens konnte durch Reaktion von I mit Isothiocyanaten (II) erreicht werden. Die erhaltenen Adamantyl-(1)-thioharnstoffe (III) sind in der Tabelle zusammengestellt. Dabei wurde zur Darstellung der N-unsubstituierten Verbindung IIIa die Umsetzung von I mit Ammoniumrhodanid herangezogen. Der Strukturbeweis für III wurde durch Gegensynthese aus Adamantyl-(1)-isothiocyanat (IV) und den entsprechenden Aminen (V) geführt.



Kombination einer Schwefelfunktion mit dem Adamantansystem gelang ferner durch die zum Adamantyl-(1)-dithiocarbaminat des 1-Amino-adamantans (VI) führende Umsetzung von I mit Schwefelkohlenstoff.



TABELLE

Reaktions- produkt	R	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
<u>IIIa</u>	H	62,2	211 - 212
<u>IIIb</u>	CH <sub>3</sub>	25,2	202-203
<u>IIIc</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	39,2	160-161
<u>IIId</u>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	44,5	172 -173
<u>IIIe</u>	$\begin{array}{c} \text{H} \text{ CH}_3 \\   \quad / \\ -\text{C} \\   \quad \backslash \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$	37,1	167 -168
<u>III f</u>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	49,1	129-130
<u>IIIg</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84,5	164-165

Im in-vivo-Virustatika-Screening bewirkten die Substanzen IIIb, IIIg und VI eine signifikante Überlebenszeitverlängerung von Mäusen bei Virusinfektionen durch Influenza A<sub>2</sub>/Bethesda. Verbindung IIIb steht in auffallender Parallele zur Steigerung der Hemmwirkung an Viren durch N-Methylierung bereits aktiver Strukturtypen (2, 5, 6, 7).

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Sachbeihilfen.

Literatur

- (1) D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, Nature [London] 192, 341 (1961).
- (2) A. Kreuzberger, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1372 (1968).
- (3) W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahan, E. M. Neumayer, M. Paulshock, C. J. Watts, T. R. Wood, E. C. Herman und C. E. Hoffmann, Science [Washington] 144, 862 (1964).
- (4) C. E. Hoffmann, R. F. Haff und E. M. Neumayer, Federat. Proc. 23, 387 (1964).
- (5) D. J. Bauer und P. W. Sadler, Nature [London] 190, 1167 (1961).
- (6) B. Lodo und G. L. Gessa, Nature [London] 205, 401 (1965).
- (7) A. Kreuzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 356 (1968).