

VIRUSHEMMUNG DURCH ACRYLSÄURE-N-[ADAMANTYL-(1)]-AMIDE

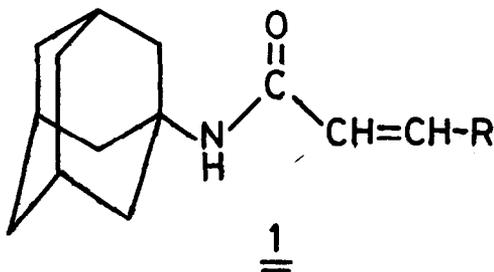
Alfred Kreuzberger und Hans-Helmut Schröders

Institut für pharmazeutische Chemie der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 17 February 1972; received in UK for publication 21 February 1972)

Für das Zustandekommen einer virushemmenden Wirkung durch Substanzen mit schwefelhaltigen funktionellen Gruppen ist die Befähigung zur Wasserstoffbrückenbildung intramolekularer Art und als Folge davon auch eine solche zwischen Wirkstoff und essentiellen Viruspartialstrukturen als ein wesentlicher Faktor in Betracht gezogen worden¹⁻³. Diese Hypothese läßt sich auch auf Carbonsäureamide beziehen. Eine Kombination dieses Strukturtyps mit dem durch seine virushemmende Wirksamkeit^{4, 5} auffallenden 1-Amino-adamantan erschien daher als ein erstrebenswertes Syntheseziel.

Durch Umsetzung von 1-Amino-adamantan mit aromatisch β -substituierten Acrylsäuren nach deren Überführung in die entsprechenden Säurechloride ohne Isolierung der letzteren konnte das in Aussicht genommene Syntheseziel verwirklicht werden.



Ver- bin- dung	R	Aus- beute (%)	Schmp. (°C)
<u>1a</u>	C ₆ H ₅	78	209-210
<u>1b</u>	C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	43	198-199
<u>1c</u>	C ₆ H ₄ NO ₂ (m)	86	197-198
<u>1d</u>	C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)	100	170-171
<u>1e</u>	C ₄ H ₃ O(2-)[*]	70	187-188

[*] = Furyl-(2)

Zur Strukturaufklärung der erhaltenen Acrylsäure-N-[adamantyl-(1)]-amide (1) wurden die IR-Spektren herangezogen, in denen als besondere Charakteristika die Absorptionsbanden der NH- (3420-3300), CH=CH- (3100-3040) und C=C-Valenzschwingungen (1630-1610), der nichtplanaren CH-Deformationsschwingung (840-740) und ferner die Amidbanden I (1675-1650) und II (1550-1520 cm^{-1}) auffallen.

Ein markanter virushemmender Effekt manifestierte sich im Plättchentest gegen Newcastle Disease-Virus in Gewebekultur. Bezogen auf einen Kontrollwert von 100 % Virusvermehrung bei der Infektionsdosis 10^{-4} , wurde mit 1a in der Konzentration von 2 γ /ml eine Reduktion auf 19 %, mit 1d (20 γ /ml) auf 33 % erzielt. In einer analogen Versuchsreihe ergab sich nach Infektion durch Herpes-Virus mit der Infektionsdosis 10^{-5} im Vergleich zu dem dabei erreichten Kontrollwert von 100 % Infektiosität nach Behandlung mit 1a bzw. 1e in der Dosis 2 γ /ml eine Verminderung der Infektiosität auf 9.6 bzw. 19 %. Einen in Gewebekultur durch Vaccinia-Virus mit der Infektionsdosis 10^{-5} erzeugten Infektionsstärkenwert von 100 % vermögen 1a bzw. 1e in der Dosis 2 γ /ml auf 32 bzw. 40 % herabzumindern.

Die Gegenwart der Aralkengruppierung im vorstehenden Verbindungstyp 1 steht in auffallender Parallele zum Auftreten desselben Strukturelements in Wirkstoffen mit Antitrypanosomenwirkung⁶ und antiinflammatorischem Effekt⁷.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Literatur

- 1 D.J. Bauer und P.W. Sadler, *Lancet* 1960 I, 1110.
- 2 D.G. O'Sullivan und P.W. Sadler, *Nature (London)* 192, 341 (1961).
- 3 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* 1969, 5101.
- 4 R.R. Grunert, J.W. McGahan und W.L. Davies, *Federat. Proc.* 23, 387 (1964).
- 5 C.E. Hoffmann, R.F. Haff und E.M. Neumayer, *Federat. Proc.* 23, 387 (1964).
- 6 A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 11, 400 (1968).
- 7 A. Kreutzberger und E. Dietz, *Arzneimittel-Forsch.* 20, 1723 (1970).