(51) Int. Cl.: C 07 c, 123/00
A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(52) Deutsche Kl.: 12 o, 25
30 h, 2/36

(10) (11) Offenlegungsschrift 2 306 784

(21) Aktenzeichen: P 23 06 784.7
(22) Anmeldetag: 12. Februar 1973
(43) Offenlegungstag: 30. August 1973

Ausstellungspriorität: —

(30) Unionspriorität
(32) Datum: 15. Februar 1972
(33) Land: Schweiz
(31) Aktenzeichen: 2183-72

(54) Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Adamantylderivaten

(61) Zusatz zu: —
(62) Ausscheidung aus: —

(71) Anmelder: Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Patentanwälte, 6000 Frankfurt

(72) Als Erfinder benannt: Nesvadba, Hans; Reinshagen, Hellmuth; Wien

DT 2 306 784

2306784

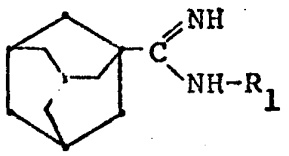
SANDOZ AG.
Basel
Schweiz

Case 900-9026

Patentanwälte
Dipl.-Ing. P. Wirth
Dr. V. Schmied-Kowarzik
Dipl. Ing. G. Dannenberg
Dr. P. Weinhold, Dr. D. Gudel
6 Frankfurt/M., Gr. Eschenheimer Str. 39

Verfahren zur Herstellung von Adamantylderivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Adamantylderivaten der Formel I,

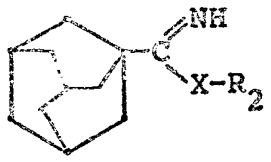


I

worin R_1 für Wasserstoff, die Hydroxy- oder die Aminogruppe steht, und ihrer Säureadditionssalze, sowie die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Adamantylderivaten der Formel I, indem man eine Verbindung der Formel II,

2306784



II

worin X für Sauerstoff oder Schwefel und R_2 für eine Alkyl-, eine Cycloalkyl- oder eine Alkylarylgruppe stehen, mit einer Verbindung der Formel III,

$$R_1 - NH_2 \qquad \text{III}$$

worin R_1 obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

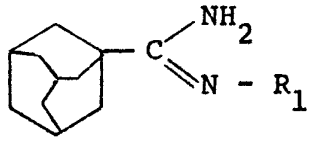
Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel II in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol wie Äthanol löst und mit einer im gleichen Lösungsmittel gelösten Verbindung der Formel III versetzt. Die Reaktion kann bei Temperaturen von -5 bis 35°, vorzugsweise bei 0 bis 30° durchgeführt werden und dauert einige Stunden, z.B. 40 bis 90 Stunden. Das erhaltene Reaktionsprodukt kann nach an sich bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden.

Die Verbindungen der Formel I können in bekannter Weise in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt.

2306784

Die durch R_2 symbolisierten Alkylgruppen können geradekettig oder verzweigt sein, und sie weisen vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome auf. Die Cycloalkylgruppen besitzen vorzugsweise 5 bis 7 Ringglieder, insbesondere 6 Ringglieder, die Alkylgruppen in den Alkylarylgruppen besitzen vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, und die Alkylarylgruppe bedeutet insbesondere die Benzylgruppe.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form ihrer Tautomeren der Formel Ia ,

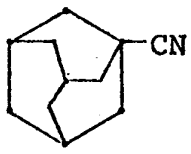


Ia

worin R_1 obige Bedeutung besitzt, auftreten, und diese Tautomeren sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der Formel II können erhalten werden, indem man

a) die Verbindung der Formel IV,



IV

mit einer Verbindung der Formel V,

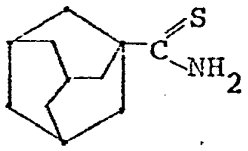
$$R_2 - X - H \qquad V$$

worin X und R_2 obige Bedeutung besitzen, umsetzt, oder

b) die Verbindung der Formel IV mit der Verbindung der Formel VI

$$CH_3 - CS - NH_2 \qquad VI$$

in die Verbindung der Formel VII

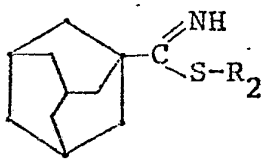


VII

überführt und diese mit einer Verbindung der Formel VIII,

$$R_2 - Y' \qquad VIII.$$

worin R_2 obige Bedeutung besitzt und Y für Brom oder Jod steht, zu Verbindungen der Formel IIa,



IIa

worin R_2 obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

2306784

Die Umsetzung nach Verfahren a) wird vorzugsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol wie Äthanol oder in einem Äther wie Diäthyläther und bei einer Temperatur von ca. -10° durchgeführt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird nach an sich bekannten Methoden durchgeführt.

Die Umsetzung b) stellt ein an sich bekanntes Verfahren dar. Man arbeitet bei beiden Reaktionsstufen vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, beispielsweise in Dimethylformamid sowie bei Rückflusstemperatur bei der ersten Verfahrensstufe, und in Isopropanol sowie bei Raumtemperatur bei der zweiten Verfahrensstufe. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise.

Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen bei geringer Toxizität wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden. Sie entfalten eine antivirale Wirksamkeit, wie sich durch Untersuchungen in vitro in Plaque-Reduktionstests sowie im Hämagglutinin-Zunahme-Test unter Verwendung verschiedener Viren zeigen lässt. Diese antivirale Wirksamkeit zeigt sich durch Hemmung des Wachstums, die bei einer Konzentration von ca. 0.001 bis 3 µg/ml festgestellt wurde. Daher können die erfindungsgemässen Substanzen als Mittel gegen Virusinfektionen, vor allem als Prophylaktika gegen Grippe, verwendet werden.

Für die Dauer der Infektionsgefährdung beträgt die Tagesdosis für Erwachsene etwa 100 bis 400 mg Wirkstoff, vorzugsweise verabreicht in Teilmengen zwischen etwa 35 bis 200 mg 2 bis 3 mal täglich.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen Verbindungen können bei der antiviralen Behandlung auf jede Art verabreicht werden, welche einen Kontakt der aktiven Verbindung mit dem Sitz der Virusinfektion im Körper bewirkt. Damit ist die Behandlung der Infektionsstelle sowohl vor der Ausbildung der Infektion als auch nachher zu verstehen. Beispielsweise kann die Verabreichung parenteral, das ist subcutan,intravenös, intramuskulär oder intraperitonal erfolgen.

Alternativ oder gleichzeitig können die Verbindungen wirksam oral verabreicht werden. Da die Verbindungen besonders gegen Infektionen der Atmungsorgane, wie virale Influenza oder virale Pneumonie,wirksam sind, kann die Verabreichung mittels Dampf oder Spray durch die Mund- oder Nasengänge erfolgen.

Die aktive Verbindung kann in entsprechenden Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Kapseln, Pulverpackungen oder flüssigen Lösungen, Suspensionen oder Elixieren für die orale Verabreichung, oder in Form flüssiger Lösungen für die parenterale Verwendung, und in gewissen Fällen in Form von Suspensionen für parenteralen Gebrauch (ausgenommen intravenös) angewendet werden. In solchen Zusammensetzungen ist der aktive Bestandteil gewöhnlich in Mengen von wenigstens 0,0001 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und in Mengen von nicht mehr als 99 Gew.-% zugegen.

Neben dem aktiven Bestandteil enthält die antivirale Zusammensetzung einen festen oder flüssigen, nichttoxischen pharmazeutischen Träger für den aktiven Bestandteil.

Der feste Träger kann eine Kapsel sein, z.B. eine übliche Gelatintype. Ferner kann der aktive Bestandteil mit oder ohne Hilfsmittel tablettiert oder in Pulverpackungen eingebracht werden. Die Kapseln, Tabletten und Pulverpackungen enthalten etwa 5 bis etwa 95 Gew.-%, vorzugsweise 24 bis 90 Gew.-%, an Wirkstoff. Dosierungsformen dieser Art enthalten zweckmässigerweise etwa 5 bis 500 mg, vorzugsweise etwa 50 bis 200 mg, an aktiver Substanz.

Wie bereits erwähnt wurde, kann der pharmazeutische Träger eine sterile Flüssigkeit, wie Wasser oder ein Oel, einschliesslich Oele mineralischen, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, wie Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl oder Lebertranöl, sein. Gewöhnlich stellen Wasser, Salzlösungen sowie wässrige Dextroselösungen (Glucose) und ähnliche Zuckerlösungen vorzugsweise flüssige Träger dar, insbesondere für Injektionslösungen. Sterile injizierbare Lösungen enthalten gewöhnlich etwa 0,5 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 bis 10 Gew.-% an aktiver Substanz.

Die orale Verabreichung kann in Form einer geeigneten Suspension oder eines Sirups erfolgen, wobei der aktive Bestandteil gewöhnlich in einer Menge von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise etwa 2 bis 5 Gew.-%, vorhanden ist. In einer solchen Zusammensetzung kann der pharma-

zeutische Träger ein Wasservehikel, wie z.B. ein aromatisiertes Wasser, ein Sirup oder ein pharmazeutisches Mucilago sein.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1 : 1-Adamantylcarboxamidin:

Man löst 20,73 g 1-Adamantylcarbiminoäthyläther in 100 ml absolutem Äthanol und setzt eine Lösung von 6,43 g Hydroxylammoniumchlorid in 100 ml absolutem Äthanol zu. Nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur (20°) wird bei Wasserstrahlvakuum eingedampft und der ölige Rückstand mit Diäthyläther gefällt. Nach Absaugen und Waschen erhält man das Hydrochlorid der Titelsubstanz mit einem Schmp. von 240 bis 242°.

Beispiel 2 : 1-Adamantylcarboxamidin:

Man erhält ausgehend von 1-Adamantylcarbiminothiomethyläther analog wie in Beispiel 1 beschrieben das Hydrochlorid der Titelverbindung vom Schmp. 240 bis 242°.

Beispiel 3 : 1-Adamantylcarbamidrazon:

207,32 g 1-Adamantylcarbiminoäthyläther-hydrochlorid werden mit 1000 ml Methylenchlorid versetzt, und unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschuß wird gasförmiges Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Man filtriert vom ausgefallenen Ammonchlorid und dampft im Vakuum ein. Der dabei gewonnene freie Iminoäther wird nun mit einer Lösung von 58,2 g Hydrazinhydrochlorid in 1100 ml absolutem Äthanol bei 0° (unter Stickstoff) versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei 0° wird weitere 72 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen, anschließend bei Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand mit Diäthyläther zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat

saugt man ab, wäscht mehrfach mit Diäthyläther nach und trocknet. Das Rohprodukt wird zweimal aus absolutem Äthanol durch Zusatz von Diäthyläther umkristallisiert, mit je 500 ml Benzol und 500 ml Dichlormethan auf der Nutsche digeriert, abschließend mit Diäthyläther gewaschen und über Natriumhydroxid im Vakuum getrocknet. Das Hydrochlorid der Titelverbindung schmilzt bei 221 bis 223°.

Beispiel 4 : 1-Adamantylcarbamidrazon:

Man erhält ausgehend von 1-Adamantylcarbiminothiomethyläther-hydrochlorid analog wie in Beispiel 3 beschrieben das Hydrochlorid der Titelverbindung vom Schmp. 221 bis 223°.

Die als Ausgangsprodukte benötigten Verbindungen der Formel II können folgendermaßen erhalten werden:

Beispiel 5 : 1-Adamantylcarbiminoäthyläther (für Beispiel 1 und 3) (Verfahren a):

161,24 g 1-Cyanoadamantan werden in 1500 ml absolutem Äthanol gelöst und bei -10° wird trockenes Chlorwasserstoffgas unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur (20°) wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Iminoäther durch Zusatz von Diäthyläther gefällt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Diäthyläther wird über Natriumhydroxid im Vakuum getrocknet. Das Hydrochlorid der Titelverbindung hat einen Schmelzpunkt von 187 bis 189°.

Beispiel 6 : 1-Adamantylcarbiminothiomethyläther (für Beispiel 2 und 4) (Verfahren a):

16,12 g 1-Cyanoadamantan werden in ca. 200 ml Diäthyläther gelöst und bei Raumtemperatur mit einer ätherischen Lösung von 6,65 ml Methylmercaptan versetzt. Anschließend wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei -10° Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet, danach ca. 72 Stunden stehengelassen (Raumtemperatur) und anschließend im Vakuum konzentriert. Durch Zusatz von Äther wird der Thiomethyläther ausgefällt, abgesaugt, mit Äther gewaschen und über Natriumhydroxid im Vakuum getrocknet. Das Hydrochlorid der Titelverbindung besitzt einen Schmp. von 217 bis 219°.

Beispiel 7 : 1-Adamantylcarbiminothiomethyläther (für Beispiel 2 und 4) (Verfahren b):

a) 1-Adamantylthioamid:

16,13 g 1-Cyanoadamantan in 300 ml Dimethylformamid werden mit 15,02 g Thioacetamid versetzt. Die Lösung wird bei 0° mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Man kocht ca. 1/2 Stunde unter Rückfluß, dampft auf die Hälfte im Wasserstrahlvakuum ein und gießt auf 400 g Eis. Das dabei ausfallende Kristallisat wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 1-Adamantylthioamid vom Schmp. 206 bis 208°.

b) 1-Adamantylcarbiminothiomethyläther:

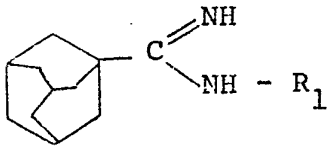
Eine Lösung von 1,95 g 1-Adamantylthioamid in 15 ml

12.

Isopropanol wird mit 1,5 g Methyljodid versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird dann mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Äther digeriert, abgesaugt und getrocknet. Man erhält das Hydrojodid der Titelverbindung vom Schmp. 202 bis 204°.

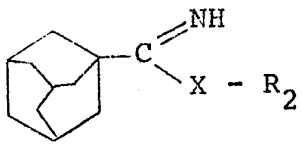
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Adamantylderivaten der Formel I,



I

worin R_1 für Wasserstoff, die Hydroxy- oder die Aminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II,



II

worin X für Sauerstoff oder Schwefel und R_2 für eine Alkyl-, eine Cycloalkyl- oder eine Alkylarylgruppe stehen, mit einer Verbindung der Formel III,

$$R_1 - NH_2 \qquad \text{III}$$

worin R_1 obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

2. Adamantylderivate der in Anspruch 1 genannten Formel I, worin R_1 für Wasserstoff, die Hydroxy- oder die Aminogruppe steht.

3. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Adamantylderivaten der in Anspruch 1 genannten Formel I.

3700/SP/GD

SANDOZ AG.