



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 281 614 A5

5(51) C 25 B 3/04
A 61 K 31/65

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 25 B / 319 459 7

(22) 02.09.88

(44) 15.08.90

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Unter den Linden 6, Berlin, 1086, DD

(72) Heß, Ulrich, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Huhn, Dietmar, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Neubert-Hils, Jutta, Dr. sc. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; May, Annelies, Dr. rer. nat., DD

(73) siehe (71)

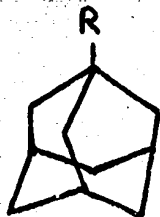
(54) Verfahren zur Herstellung von virostatisch wirksamen, diazinsubstituierten 1-Adamantanen

(55) virostatisch; 1-Adamantane; diazinsubstituierte 1-Adamantane; elektrochemische Reaktion; 1-Halogenadamantan; Pyrazin; Pyrimidin; Pyridazin; Leitsalz; katodische Reduktion

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von virostatisch wirksamen, diazinsubstituierten 1-Adamantanen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie sowie in der Human- und Veterinärmedizin einsetzbar. Erfindungsgemäß werden diazinsubstituierte 1-Adamantane durch elektrochemische Reaktion eines 1-Halogenadamantans mit einem Pyrazin, Pyrimidin oder Pyridazin hergestellt. Die Reaktion erfolgt in einem wasserfreien Lösungsmittel unter Zugabe eines Leitsalzes in einer diaphragmagetrennten Elektrolysezelle unter katodischer Reduktion.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von virostatisch wirksamen, diazinsubstituierten 1-Adamantanen der allgemeinen Formel I,



- In der R für einen unsubstituierten oder einen einfach oder mehrfach in möglichen Positionen gleich oder verschieden durch Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Acylamino-, Hydroxy-, Adamant-1-yl-, Halogen- oder Pseudohalogen-substituierten Pyridazin- oder Pyrazin-Rest oder einen Alkoxy-, Aryl-, Acylamino-, Halogen-, Pseudohalogen-, 2-Amino-, 4(6)-Alkyl- oder 4(6)-(Adamant-1-yl)-substituierten Pyrimidin-Rest steht, dadurch gekennzeichnet, daß ein unsubstituiertes oder ein einfach oder mehrfach in möglichen Positionen gleich oder verschieden durch Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Acylamino-, Hydroxy-, Adamant-1-yl-, Halogen- oder Pseudohalogen-substituiertes Pyridazin oder Pyrazin oder ein Alkoxy-, Aryl-, Acylamino-, Halogen-, Pseudohalogen-, 2-Amino-, 4(6)-Alkyl- oder 4(6)-(Adamant-1-yl)-substituiertes Pyrimidin mit einem 1-Halogenadamantan gemischt und in einem wasserfreien Lösungsmittel nach Zugabe eines Leitsalzes unter Schutzgasatmosphäre elektrochemisch zur Reaktion gebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß beispielsweise Pyridazin, 3,6-Dichlorpyridazin, Pyrazin, 2-Methyl-pyrazin, 2-(Adamant-1-yl)-pyrazin, 4(6)-Methyl-pyrimidin, 2-Aminopyrimidin oder 4(6)-(Adamant-1-yl)-pyrimidin eingesetzt wird.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als 1-Halogenadamantan vorzugsweise 1-Bromadamantan eingesetzt wird.
 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bevorzugt in Dimethylformamid, Acetonitril, Propylencarbonat oder Methanol erfolgt.
 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Leitsalz vorzugsweise ein Tetraalkylammoniumsalz, beispielsweise Tetraethyl-, Tetrabutyl-ammonium-iodid, -bromid, -perchlorat oder -tetrafluoroborat zugegeben wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von virostatisch wirksamen, diazinsubstituierten 1-Adamantanen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie sowie in der Human- und Veterinärmedizin einsetzbar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß 1-substituierte Adamantane verschiedene pharmakologische Wirkungen aufweisen. Heterocyclisch funktionalisierte 1-Adamantane, wie 2-(Adamant-1-yl)-uracil, -cytosin (J. Med. Chem. 1975, 18, 713) sowie 4(6)-(Adamant-1-yl)-pyrimidin (J. Chem. Educ. 50 [1973] 780) und 5-(Adamant-1-yl)-pyrimidin (JP 7 104370) zeigen virostatische Aktivität gegenüber Newcastle-Viren, für letzteres wird darüber hinaus eine immunsuppressive und cancerostatische Wirkung angegeben. Eine Aktivität dieser Stoffe gegenüber Influenzaviren ist im Gegensatz zu einer solchen Wirkung von 1-Amino- und 1-Aminomethyladamantanen und ihren N-substituierten Derivaten (J. Med. Chem. 14 [1971] 535; ibid. 6 [1963] 760; Latv. RGR Akad. Vestis 1972, 32) nicht bekannt.

Diazinsubstituierte 1-Adamantane der oben genannten Strukturen werden vorwiegend durch mehrstufige Ringschlußreaktionen aus einer den 1-Adamantylrest enthaltenden Komponente und dem entsprechenden Cyclisierungssynthon hergestellt (J. Med. Chem. 13 [1970] 1170; ibid. 14 [1971] 408; ibid. 15 [1972] 6621; Ger. Offen. 2 142 385 (Cl. C 07 d) vom 02.03.1972; U. S. Appl. 66872 vom 25.08.1972; U. Wiesner, Diss. A TU Aachen 1981), wobei gegebenenfalls die Reaktion trimethylsilyloxylierter Zwischenstufen durch Substitution mittels 1-Chloradamantan in Gegenwart von Lewis-Säuren zum Zielpunkt führt (J. Org. Chem. 45 [1980] 3559; Chem. Pharm. Bull. 30 [1982] 2051).

4-(Adamant-1-yl)-pyrimidin und 4-(Adamant-1-yl)-5-methyl-pyrimidin, von denen eine pharmakologische Wirkung nicht beschrieben ist, werden aus 3-(Adamant-1-yl)-3-chloracryl- bzw. -methacrylaldehyd und Formamidin hergestellt (Isv. Akad. Nauk SSSR Ser. Chim. 8 [1985] 1858, 2549). In 2-Stellung adamantyliertes Uracil oder Cytosin stellt man aus Adamant-1-yl-formamidin und Dimethylmalonat bzw. Cyanessigestern durch Ringschlußreaktion dar (J. Med. Chem. 18 [1975] 713). Pyrazinsubstituierte 1-Adamantane sind nur in Form benzokondensierter Vertreter (Chinoxaline) bekannt. 2-(Adamant-1-yl)-chinoxalin wird aus Adamant-1-yl-glyoxal und o-Diaminolenzen (Bull. Chem. Soc. Japan 116 [1969] 1617) durch chemische

Ringschlußsynthese, 2-(Adamant-1-yl)-3-ethyl- und -3-benzyl-chinoxalin aus entsprechenden 1,2-dicarbonylsubstituierten 1-Adamantanen (Reç. Trav. Chim. Pays-Bas 104 [1985] 50) hergestellt. Pharmakologische Wirkungen dieser Chinoxalin-substituierten 1-Adamantane wurden nicht mitgeteilt.

Pyridazin-substituierte 1-Adamantane sind nicht bekannt.

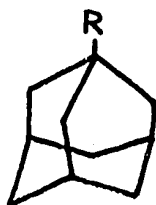
Die bekannten Verfahren sind aufwendig, weil sie die Adamant-1-yl-Funktion über mehrstufig herzustellende Ausgangsstoffe einführen. Direkte Substitutionen mit Halogenadamantan an Diazinen sind nicht bekannt. Sie gelingen nur an den perhydrierten Analoga dieser Heterocyclen und führen ausnahmslos zu N-(Adamant-1-yl)-derivaten (C.A. 88 [1978] 136675y).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer, virostatisch wirksamer, diazinsubstituierter 1-Adamantane, vorzugsweise von solchen, die gegen Influenzaviren vom Typ A und/oder Typ B wirksam sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von neuen, virostatisch wirksamen, diazinsubstituierten 1-Adamantanen, insbesondere von solchen mit einer Hemmwirkung gegen Influenzaviren. Erfindungsgemäß werden diazinsubstituierte 1-Adamantane der allgemeinen Formel I,



in der R für einen unsubstituierten oder einen einfach oder mehrfach in möglichen Positionen gleich oder verschieden durch Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Acylamino-, Hydroxy-, Adamant-1-yl-, Halogen- oder Pseudohalogen-substituierten Pyridazin- oder Pyrazin-Rest oder einen Alkoxy-, Aryl-, Acylamino-, Halogen-, Pseudohalogen-, 2-Amino-, 4(6)-Alkyl- oder 4(6)-(Adamant-1-yl)-substituierten Pyrimidin-Rest steht, hergestellt, indem ein unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach in möglichen Positionen gleich oder verschieden durch Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Acylamino-, Hydroxy-, Adamant-1-yl-, Halogen- oder Pseudohalogen-substituiertes Pyridazin oder Pyrazin oder ein Alkoxy-, Aryl-, Acylamino-, Halogen-, Pseudohalogen-, 2-Amino-, 4(6)-Alkyl- oder 4(6)-(Adamant-1-yl)-substituiertes Pyrimidin mit einem 1-Halogenadamantan gemischt und in einem wasserfreien Lösungsmittel nach Zugabe eines Leitsalzes unter Schutzgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoff, in einer an sich bekannten Elektrolysezelle mit Diaphragma an einer Metallkatode elektrochemisch zur Reaktion gebracht wird. Als Metallelektrode eignet sich Quecksilber oder Blei, für das Diaphragma Frittenglas oder poröses Material aus Keramik sowie Kunststoffe oder Ionenaustauschermembranen.

Nach Entfernen des Lösungsmittels, Extraktion des Rückstandes mit einem Solvens, in dem das Leitsalz unlöslich ist, vorzugsweise Ether oder Petrolether und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein diazinsubstituiertes 1-Adamantan der allgemeinen Formel I mit der für R erklärten Bedeutung. Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation oder Chromatographie nach bekannten Methoden.

Die Reaktion wird vorzugsweise mit 1-Bromadamantan (hergestellt nach H. Stetter, M. Schwarz und H. Hirschborn, Chem. Ber. 93 [1959] 1629) durchgeführt. Als Lösungsmittel werden bevorzugt Dimethylformamid, Acetonitril, Propylencarbonat oder auch Methanol, als Leitsalz ein Tetraalkylammoniumsalz, beispielsweise Tetraethyl-, Tetrabutyl-ammonium-iodid, -bromid, -perchlorat oder -tetrafluorborat verwendet.

Als Diazine werden beispielsweise Pyridazin oder 3,6-Dichlor-pyridazin, Pyrazin, 2-Methyl-pyrazin, 2-(Adamant-1-yl)-pyrazin, 4(6)-Methyl-pyrimidin, 2-Amino-pyrimidin oder 4(6)-(Adamantan-1-yl)-pyrimidin eingesetzt. In der erfindungsgemäßen elektrochemischen Synthese erfolgt die Substitution durch den Adamant-1-yl-Rest bei den Pyridazinen in 4(5)-, bei den Pyrimidinen in 4- und/oder 6- und bei den Pyrazinen in 2(3,5,6)- oder 2- und 6-Stellung. Die eingesetzten Diazine können in möglichen Positionen gleich oder verschieden durch Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Amino-, Acylamino-, Hydroxy-, Adamant-1-yl- oder durch eine oder mehrere elektroduktiv abspaltbare Gruppen wie Halogen und/oder Pseudohalogen substituiert sein. Beispielsweise wurden durch elektrochemische Umsetzung von 1-Bromadamantan mit Pyridazin oder 3,6-Dichlorpyridazin 4-(Adamant-1-yl)-pyridazin, mit 4-Methylpyrimidin 6-(Adamant-1-yl)-4-methyl-pyrimidin, mit 2-Aminopyrimidin 4-(Adamant-1-yl)-2-amino-pyrimidin, mit Pyrazin 2-(Adamant-1-yl)-pyrazin, mit 2-Methylpyrazin 6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin und mit Pyrimidin 2-(Adamant-1-yl)-pyrimidin und das bereits bekannte, bisher nach anderem Verfahren hergestellte 4-(Adamant-1-yl)-pyrimidin synthetisiert.

Beim Einsatz von adamantylierten Diazinen, beispielsweise 4-(Adamant-1-yl)-pyrimidin, gelingt es, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einen zweiten Adamantylrest in den Heterocyclen einzuführen. Aber diadamantylierte Diazine, wie zum Beispiel 4,6-Di(adamant-1-yl)pyrimidin, 2,6-Di(adamant-1-yl)pyrazin oder 2,5-Di(adamant-1-yl)pyrazin, lassen sich auch direkt aus dem betreffenden, zuvor nicht adamantylierten Diazin durch Umsetzung mit einem 1-Halogenadamantan in nur einem Reaktionsschritt herstellen.

Im Gegensatz zu den bekannten Verfahren zur Herstellung von diazinsubstituierten 1-Adamantanen, in denen der Carbotricyclus nicht direkt mit diesen Substituenten funktionalisiert werden kann, gestattet das erfindungsgemäße Verfahren erstmals die direkte Einführung von Pyridazin-4-yl-, 2-Amino- oder 4-Methylpyrimidin-4(6)-yl-, Pyrazin-2(3,5,6)-yl-Resten sowie von bereits adamantylierten Diazinresten in das Adamantanmolekül.

Die hergestellten Verbindungen sind bisher unbekannt und virostatisch wirksam. Insbesondere hemmen das 2-(Adamant-1-yl)-pyrazin, 6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin, 6-(Adamant-1-yl)-4-methyl-pyrimidin, 4-(Adamant-1-yl)-2-amino-pyrimidin sowie das bekannte 4-(Adamant-1-yl)-pyrimidin Influenzaviren der verschiedenen Subtypen des Typs A, und einige dieser Stoffe hemmen auch Influenzaviren vom Typ B, wobei die durchschnittliche Inhibition der Virusvermehrung 90% bis 70% beträgt (Virusertragstest: Testsystem „Allantols on Shell“).

Die erfindungsgemäßen diazinsubstituierten 1-Adamantane unterscheiden sich von den bisher bekannten, gegenüber Influenzaviren wirksamen 1-Amino-, 1-Aminosubstituierten- sowie 1-Aminomethylenadamantanen durch ihre von diesen abweichende, heteroaromatische Substitution und durch eine nicht vorhersehbare Hemmwirkung gegenüber den humanpathogenen Influenzaviren vom Typ A und/oder B. Im Gegensatz dazu ist bisher bei den bekannten einleitend erwähnten heteroaromatisch substituierten 1-Adamantanen nur eine antivirale Aktivität gegenüber dem nicht humanpathogenen Newcastle disease Virus (NDV) bei zugleich hoher Cytotoxizität festgestellt worden.

Besonders hervorzuheben ist die Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen, daß auch eine Hemmwirkung gegenüber Influenzaviren vom Typ B nachweisbar ist. Chemische Verbindungen, die zur systematischen Therapie bei durch diesen Virustyp hervorgerufenen Infektionserkrankungen geeignet erscheinen, waren bislang noch gänzlich unbekannt. Auch Rimantadin ist gegenüber Influenzaviren Typ B nicht spezifisch aktiv, seine bekannte antivirale Wirkung gegenüber Influenzaviren des Typ A wird von den erfindungsgemäßen Stoffen bei einigen Subtypen überschritten, in vielen Fällen liegt sie in vergleichbarer Größenordnung. Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die pharmazeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 80 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen, die Hemmwirkungen in Tabelle 1 erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

4,6-Di(adamant-1-yl)-pyrimidin

0,5g Pyrimidin (0,008 mol) wird in einer Elektrolysezelle mit doppeltem G5-Frittendiaphragma in 200 ml wasserfreiem DMF/0,1 M Tetrabutyl-ammoniumchlorid unter Zugabe von 1,7g 1-Bromadamantan (0,008 mol) bei $E = -2,0V$ (vs. Ag/0,1 M AgI) zwischen 300 und 20 mA an einer 25 cm² Hg-Katode unter Durchleiten von trockenem N₂ als Schutzgas elektrolysiert. Danach wird der Stromfluß unterbrochen und etwa 60 min trockene Luft durch das Elektrolysat geleitet. Nach Zugabe von weiteren 1,7g 1-Bromadamantan wird das Potential auf $E = -2,20V$ eingestellt und solange weiter elektrolysiert, bis die Anfangsstromstärke von 250 mA auf 10 mA abgesunken ist ($n = 10,6$). Nach beendeter Reaktion wird vom Hg abgetrennt und die DMF-Lösung mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt und einige Zeit gekühlt. Das sich abscheidende kristalline Produktgemisch (0,93g) wird abfiltriert, mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen und getrocknet. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und das Lösungsmittelgemisch i. Vak. verdampft. Der Rückstand wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Die Trennung des Rohproduktes (1,21 g), erfolgt an präparativen Kieselgelschichten mit Benzen:Essigsäureethylester = 10:1, lieferte u. 0,57g (27% d. Th bezogen auf eingesetzte Menge Pyrimidin) farbloses 4,6-Di(adamant-1-yl)-pyrimidin mit einem Schmelzpunkt von 316–318°C.

C ₂₄ H ₃₂ N ₂ (348,58)	Ber.:	C 82,69	H 9,27	N 8,04
	Gef.:	C 82,53	H 9,11	N 8,20

Beispiel 2

6-(Adamant-1-yl)-4-methyl-pyrimidin

1g (0,011 mol) 4-Methyl-pyrimidin wird analog zu Beispiel 1 in Gegenwart von 3g (0,014 mol) 1-Bromadamantan bei $E = -2,05V$ (vs. Ag/0,1 M AgBF₄-Referenzelektrode) in trockenem Acetonitril/0,1 M Tetrabutylammonium-tetrafluorborat zwischen 300 mA zu Beginn und 35 mA zu Ende der Reaktion an einer Pb-Katode elektrolysiert ($n = 5,6$). Danach entfernt man das Acetonitril i. Vak., extrahiert den Rückstand mehrmals mit Ether, wäscht, trocknet und verdampft die etherische Phase. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes (1,55g) erfolgt durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzen:Essigsäureethylester = 1:1 und ergibt 1,25g (50% d. Th.) 6-(Adamant-1-yl)-4-methyl-pyrimidin als farblose Kristalle mit $F_p = 74-75^\circ C$.

C ₁₆ H ₂₀ N ₂ (228,37)	Ber.:	C 78,88	H 8,85	N 12,27
	Gef.:	C 79,03	H 8,70	N 12,10

Beispiel 3

4-(Adamant-1-yl)-2-amino-pyrimidin

Aus 1,6g Rohprodukt, das nach der Elektrolyse von 1g (0,011 mol) 2-Aminopyrimidin und 3g (0,014 mol) 1-Bromadamantan bei einem Reduktionspotential von $E = -2,05V$ (vs. Ag/0,1 M AgBF₄-Referenzelektrode) in wasserfreiem DMF/0,1 M Tetraethylammoniumtetrafluorborat und Aufarbeitung analog Beispiel 2 anfällt, wird durch chromatographische Trennung an präparativen Kieselgelschichten (Lauittelsystem Benzen:Essigsäure = 1:1) 1,27g (53% d. Th.) und anschließende Umkristallisation aus wäßrigem Methanol reines 4-(Adamant-1-yl)-2-amino-pyrimidin als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 163–164°C erhalten.

C ₁₄ H ₁₈ N ₃ (229,36)	Ber.:	C 73,31	H 8,37	N 18,32
	Gef.:	C 73,20	H 8,31	N 18,60

Beispiel 4**2-(Adamant-1-yl)-pyrazin**

1 g Pyrazin (0,012 mol) wird in einer mit ungebranntem Tonmaterial zweifach geteilten Elektrolysezelle in abs. Acetonitril/ges. Tetraethylammoniumbromid unter Zugabe von 3 g 1-Bromadamantan entsprechend Beispiel 1 potentiostatisch bei $E = -1,80\text{ V}$ (vs. Ag/0,1 M AgBr-Referenzelektrode) reduziert. Nachdem die Anfangsstromstärke von 300 mA auf 200 mA abgesunken ist ($n = 2$), wird die Elektrolyse abgebrochen, vom Hg getrennt, das CH_3CN i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das resultierende Rohprodukt (2,8 g) wird mittels präparativer Kieselgelschichtchromatographie im Laufmittelsystem Benzen:Essigsäureethylester = 10:1 gereinigt und liefert 2,21 g (86% d. Th.) farbloses kristallines 2-(Adamant-1-yl)-pyrazin vom Schmelzpunkt $61-62^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (214,34)	Ber.:	C 78,45	H 8,48	N 13,07
	Gef.:	C 78,29	H 8,60	N 12,89

Beispiel 5**2,6-Di(adamant-1-yl)pyrazin und 2,5-Di(adamant-1-yl)-pyrazin**

Die zu Beispiel 4 analoge Elektrosynthese von 1 g Pyrazin (0,012 mol) und 6 g 1-Bromadamantan (0,028 mol) bei $E = -1,85\text{ V}$, die jedoch nach einem Anfangsstromwert von 300 mA bei einem Endwert von 20 mA abgebrochen wird ($n = 2,8$), erbringt nach entsprechender Aufarbeitung lt. Beispiel 3 (2,44 g Rohelektrolysat) und chromatographischer Reinigung (präparative Kieselgelschicht, Benzen: Essigsäureethylester = 10:1) 0,43 g (21% d. Th.) 2,6-Di(adamant-1-yl)-pyrazin und 0,25 g (12% d. Th.) 2,5-Di(adamant-1-yl)-pyrazin jeweils als farblose Kristalle vom $\text{Fp} = 218-220^\circ\text{C}$ bzw. $\text{Fp} = 259-260^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (348,58)	Ber.:	C 82,69	H 9,27	N 8,04
(2,6-Di-)	Gef.:	C 82,45	H 9,30	N 8,20
$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (348,58)	Ber.:	C 82,69	H 9,27	N 8,04
(2,5-Di-)	Gef.:	C 82,50	H 9,35	N 8,22

Beispiel 6**6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin, 5-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin und 3-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin**

1 g 2-Methyl-pyrazin (0,011 mol) wird analog zu Beispiel 1 in Gegenwart von 3 g 1-Bromadamantan elektroreduktiv bei einem konstanten Potential von $E = -1,85\text{ V}$ (vs. Ag/0,1 M AgI-Referenzelektrode) umgesetzt ($n = 4,6$). Das nach der Aufarbeitung anfallende harzige Produktgemisch (2,96 g) wird in wenig heißem Methanol/Chloroform aufgenommen und gekühlt. Die sich abscheidenden farblosen Kristalle des 6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazins werden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Aus der methanolischen Mutterlauge wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Benzen:Cyclohexan = 3:1) weiteres 6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin gewonnen. Aus dem Rückstand der verdampften MeOH/ CHCl_3 -Lösung wird dann nochmals 6-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin als farbloser Feststoff mit $\text{Fp} = 55-56^\circ\text{C}$ und einer Gesamtausbeute von 30% d. Th. (0,75 g) durch Chromatographie an präparativen Kieselgelschichten (Benzen:Essigsäureethylester = 6:1) erhalten. Bei der Chromatographie fallen 5-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin (22% d. Th.) und 3-(Adamant-1-yl)-2-methyl-pyrazin (11% d. Th.) als Gemisch an, dessen Zusammensetzung NMR-analytisch bestimmt werden kann.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (228,37)	Ber.:	C 78,88	H 8,85	N 12,27
	Gef.:	C 78,60	H 9,08	N 12,28

Beispiel 7**4-(Adamant-1-yl)-pyridazin**

Aus 1,41 g Rohelektrolysat, das nach der elektrochemischen Reduktion von 1 g 3,6-Dichlorpyridazin (0,007 mol) unter Zusatz von 3 g 1-Bromadamantan bei einem Potential von $E = -1,85\text{ V}$ (vs. Ag/0,1 M AgI-Referenzelektrode) und Aufarbeitung entsprechend Beispiel 1 anfällt, erhält man nach Trennung des Produktgemisches mittels präparativer Kieselgelschichten mit Benzen:Essigsäureethylester:Methanol = 15:3:2 0,39 g (15% d. Th.) 4-(Adamant-1-yl)-pyridazin als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von $88-90^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (214,34)	Ber.:	C 78,45	H 8,48	N 13,07
	Gef.:	C 78,70	H 8,52	N 12,89

Tabelle 1 Virusertragstest; Testsystem „Allantois on Shell (AOS)“

Adamant- tyliertes Diazin	Antivirale Wirkung gegen Virusstamm	Wirkstoff- konzentra- tion (Molarität)	Virusertragshemmtest		Titer- diffe- renz (lg 10)
			ID ₅₀ ^{a)} ohne Wirk- stoff (lg 10)	ID ₅₀ ^{a)} mit Wirk- stoff (lg 10)	
4-(Adamant- 1-yl)- pyrimidin $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$	Subtyp H2N2	10^{-4} M	6,5	5,17	1,33
	A/Singapore	10^{-4} M	6,0	4,87	1,33
	1/57	10^{-4} M	6,83	5,33	1,5
		10^{-4} M	6,17	4,83	1,34
	Subtyp H3N2	10^{-4} M	6,33	5,17	1,17
	A/Philippines 2/82	10^{-4} M	5,83	5,17	0,66

Fortsetzung Tabelle 1

Adaman- tyliertes Diazin	Antivirale Wirkung, gegen Virusstamm	Wirkstoff- konzentra- tion (Molarität)	Virusertragshemmtest		Titer- diffe- renz (lg 10)
			ID ₅₀ ^{a)} ohne Wirk- stoff (lg 10)	ID ₅₀ ^{a)} mit Wirk- stoff (lg 10)	
6-(Adamant- 1-yl)-4- methyl- pyrimidin C ₁₅ H ₂₀ N ₂	Typ A: Sub- typ H1N1	10 ⁻⁴ M	4,83	3,83	1,0
	A/Brasil	10 ⁻⁴ M	5,67	3,33	2,34
	11/78	10 ⁻⁴ M	5,67	3,0	2,67
	Subtyp H2N2	10 ⁻⁴ M	6,66	5,17	1,49
	A/Singapore	10 ⁻⁴ M	5,33	3,33	2,00
	1/57	10 ⁻⁴ M	4,33	3,33	1,0
	A/Krasnodar	10 ⁻⁴ M	5,0	2,5	2,5
	101/59				
	Subtyp H3N2	10 ⁻⁴ M	6,08	5,0	1,08
	A/Philippi- nes 2/82	10 ⁻⁴ M	6,33	5,67	0,66
4-(Adamant- 1-yl)-2- amino- pyrimidin C ₁₄ H ₁₉ N ₃	A/Hongkong	10 ⁻⁴ M	4,75	3,83	0,92
	1/68				
	Typ B	10 ⁻⁴	6,33	5,67	0,66
	B/Singapore	10 ⁻⁴ M	6,17	5,67	0,5
	222/79				
	Influenza- viren Typ A				
	Subtyp H1N1	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,30	2,50	2,8
	A/Brasil	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,33	3,33	2,0
	11/78				
	H2N2	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,55	4,0	1,55
2-(Adamant- 1-yl)- pyrazin C ₁₄ H ₁₈ N ₂	A/Singapore	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,50	3,83	1,67
	1/57				
	Typ B	0,5 · 10 ⁻⁴ M	3,5	2,5	1,0
	B/Singapore	0,5 · 10 ⁻⁴ M	4,33	3,5	0,83
	222/79				
	Subtyp H2N2	10 ⁻⁴ M	6,66	5,33	1,33
	A/Singapore	10 ⁻⁴ M	6,0	4,83	1,17
	1/57	10 ⁻⁴ M	6,17	4,67	1,51
	Subtyp H3N2	10 ⁻⁴ M	5,83	5,5	0,33
	A/Philippi- nes 2/82	10 ⁻⁴ M	6,33	5,5	0,83
6-(Adamant- 1-yl)-2- methyl- pyrazin C ₁₅ H ₂₀ N ₂	Influenza- viren Typ A				
	Subtyp H1N1	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,30	3,33	1,97
	A/Brasil	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,33	3,67	1,66
	11/78				
	H2N2	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,55	4,33	1,22
	A/Singapore	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,50	2,5	3,0
	1/57				
	H3N2	0,5 · 10 ⁻⁴ M	6,33	5,67	0,66
	A/Hongkong	0,5 · 10 ⁻⁴ M	5,83	5,5	0,33
	1/68	10 ⁻⁴ M	5,67	5,33	0,34
		10 ⁻⁴ M	5,60	4,83	0,77
	Typ B	0,5 · 10 ⁻⁴ M	3,5	2,5	1,0
	B/Singapore	0,5 · 10 ⁻⁴ M	4,33	3,67	0,66
	222/79	10 ⁻⁴ M	5,17	4,33	0,84
	B/Hongkong	10 ⁻⁴ M	5,33	4,0	1,33
	5/72				

^{a)} ID₅₀: Infektionsdosis, bei der 50% des Substrats infiziert wird: Infektionstiter

Antivirale Wirkung von Rimantadin (α -Methyl-1-adamantanmethylamin Hydrochlorid) gegen Influenzaviren Typ A und Typ B

Testsystem: Allantois-on-shell

Antivirale Wirkung gegen Virusstamm	Wirkstoff- konzentr. $\mu\text{g/ml}$ bzw. (Molarität)	Virusertragshemmtest		Titerreduktion (log 10)
		ID ₅₀ (log 10) ohne Wirkstoff	ID ₅₀ (log 10) mit Wirkstoff	
Influenzavirus Typ A Subtyp H1N1 A/Taiwan 1/86	10 $\mu\text{g/ml}$ (etwa $0,5 \times 10^{-4}$)	5,5	4,0	1,5
		4,83	3,33	1,5
	20 $\mu\text{g/ml}$ (etwa 10^{-4})	4,67	3,17	1,5
		5,17	3,33	1,84
Subtyp H2N2 A/Singapore 1/57	10 $\mu\text{g/ml}$ (etwa $0,5 \times 10^{-4}$)	5,0	2,5	2,5
		5,0	2,5	2,5
	20 $\mu\text{g/ml}$ (etwa 10^{-4})	5,67	2,5	3,17
		5,83	2,5	3,33
Subtyp H3N2 A/Hongkong 1/68	10 $\mu\text{g/ml}$ (etwa $0,5 \times 10^{-4}$)	6,83	5,28	1,55
		6,83	5,36	1,47
	20 $\mu\text{g/ml}$ (etwa 10^{-4})	6,17	2,83	3,34
		5,67	3,0	2,67
A/Philippines 2/82	20 $\mu\text{g/ml}$ (etwa 10^{-4})	5,17	5,0	0,17
		5,0	4,83	0,17
Influenzavirus Typ B B/Ann Arbor 1/86	10 $\mu\text{g/ml}$ (etwa $0,5 \times 10^{-4}$)	6,83	7,17	-0,34
		6,83	6,83	0
	20 $\mu\text{g/ml}$ (etwa 10^{-4})	6,17	6,17	0
		6,33	6,33	0